

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»

ЧЕТВЕРТЫЙ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

МАТЕРИАЛЫ КОНГРЕССА

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

7–9 октября 2019 года

Москва

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНГРЕССА

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ

- Скворцова В.И. – Министр здравоохранения Российской Федерации
- Готье С.В. – директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Российского трансплантологического общества

ЧЛЕНЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Яковлева Т.В. (Москва) | Глыбочко П.В. (Москва) |
| Салагай О.О. (Москва) | Гранов Д.А. (Санкт-Петербург) |
| Габбасова Л.А. (Москва) | Климушева Н.Ф. (Екатеринбург) |
| Байбарина Е.Н. (Москва) | Минина М.Г. (Москва) |
| Камкин Е.Г. (Москва) | Перлин Д.В. (Волгоград) |
| Коробко И.В. (Москва) | Чернявский А.М. (Новосибирск) |
| Семенова Т.В. (Москва) | Шевченко О.П. (Москва) |
| Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург) | Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург) |

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ КОНГРЕССА

- | | |
|-----------------|------------------|
| Готье С.В. | Попцов В.Н. |
| Агапов И.И. | Севастьянов В.И. |
| Захаревич В.М. | Стаханова Е.А. |
| Ильинский И.М. | Строков А.Г. |
| Иткин Г.П. | Цирульников О.М. |
| Милосердов И.А. | Шевченко А.О. |
| Миронков Б.А. | Шевченко О.П. |
| Монахов А.Р. | |

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

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

г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

Телефон 8 (499) 193-87-62

www.transpl.ru

transplantology@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ	5
2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА, ЛЕГКИХ	27
3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ	63
4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	87
5. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ, ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	125
6. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	141
7. СОЦИОГУМАНИТАРНЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ	171
8. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ	191
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ	202

**1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ
ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ
ПОМОЩИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ**

ФОРМИРОВАНИЕ И АКТУАЛИЗАЦИЯ ПЕРЕЧНЯ ПРИОРИТЕТНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

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

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

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.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В СУБЪЕКТАХ РФ

Готье С.В.^{1, 2}, Хомяков С.М.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

В 2019 году специалисты НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, руководствуясь приказом МЗ РФ от 13 марта 2019 г. № 125, Уставом и Планом работы НМИЦ на 2019 год, осуществляли выездные мероприятия в медицинские организации 3-го уровня. Всего состоялось более 30 выездов в субъекты РФ. Цель таких аудитов – оказать методическую помощь руководителям и специалистам здравоохранения, подготовить для регионов и медицинских организаций рекомендации по совершенствованию организации трансплантологической помощи. Последующий анализ проведенных аудитов и подготовленных рекомендаций выявил типовые проблемы и задачи организации донорства и трансплантации органов в субъектах РФ, на основании чего была предложена типовая дорожная карта (план) для организации донорства и трансплантации органов для регионов РФ:

1. Включение мероприятий и целевых показателей по донорству и трансплантации органов в государственную программу «Развитие здравоохранения субъекта РФ».
2. Принятие нормативно-правового акта органа здравоохранения субъекта РФ, регулирующего организацию трансплантологической помощи в регионе.
3. Лицензирование медицинских организаций, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации. Включение указанных медицинских организаций в Перечни учреждений здравоохранения, утверждаемые Минздравом России и РАН.
4. Организация регионального координационного центра органного донорства, как правило, на базе медицинской организации 3-го уровня субъекта РФ.
5. Внедрение в качестве одного из индикаторов эффективности работы главных врачей медицинских организаций показателя «число выявленных потенциальных доноров органов».
6. Организация регулярного обучения специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, в соответствии с требованиями Порядка № 567н.
7. Внедрение в практику медицинских организаций стандартизованных протоколов диагностики, лечения и профилактики пациентов (доноров и реципиентов) по профилю «трансплантация», основанных на клинических рекомендациях Российского трансплантологического общества, а также системы внутреннего контроля качества.
8. Внедрение в практику медицинских организаций дистанционных консультаций с НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова с применением телемедицинских технологий.
9. Расчет и утверждение тарифов ОМС для оказания медицинской помощи пациентам, находящимся под динамическим наблюдением в листе ожидания трансплантации органа; находящимся под динамическим наблюдением после трансплантации органа.
10. Обеспечение финансирования медицинской помощи по трансплантации органов, включая работу по донорству, из регионального бюджета.

Органам здравоохранения субъектов РФ, руководителям медицинских организаций, главным специалистам рекомендуется разработать и утвердить план-график мероприятий, направленных на выполнение указанных задач (пункты 1–10).

ПЛАНИРОВАНИЕ ДИСТАНЦИОННЫХ КОНСУЛЬТАЦИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ»

Готье С.В.^{1, 2}, Хомяков С.М.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

В 2019 году специалисты НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (далее – НМИЦ), руководствуясь приказом МЗ РФ от 30 ноября 2017 г., Уставом и Планом работы НМИЦ на 2019 год, осуществляли дистанционные консультации с применением телемедицинских технологий с медицинскими организациями 3-го уровня (далее – ТМК). ТМК выполнялись в соответствии с утвержденным Перечнем заболеваний, по которым проведение дистанционных консультаций с НМИЦ рекомендуется либо обязательно. Всего в 2019 году НМИЦ запланировано провести не менее 800 ТМК по профилю «трансплантация». С учетом значений целевого показателя (число ТМК) по Национальному проекту «Здравоохранение» по профилю «трансплантация» их количество должно увеличиться до 1330 к 2024 г. НМИЦ проводит ежегодный мониторинг профильных показателей в медицинских организациях и субъектах РФ, эти данные могут быть сопоставлены с числом ТМК для расчета и оценки плановых объемов ТМК в зависимости от их донорской и трансплантационной активности, числа пациентов под наблюдением (до и после пересадки органов). Причем в таком расчете необходимо учитывать динамику целевых показателей (число доноров, число трансплантаций) по ФЦП «Развитие донорства органов в Российской Федерации». Расчет показателей представлен в таблице.

Таблица

Обеспеченность ТМК по профилю «трансплантация»

Показатель	Данные регистра и расчет по ФЦП		Структура ТМК в 2019 г., %	Число ТМК		Доля ТМК от общего числа пациентов, %		Норматив ТМК от общего числа пациентов		
	2018 г.	2024 г.		2019 г.	2024 г.	2019 г.	2024 г.	%	2018 г.	2024 г.
Число пациентов в листе ожидания	9102	10 602	60	480	798	5,3	7,5	10,0	910	1060
Число доноров органов	1003	2053	5	40	66	4,0	3,2	10,0	100	205
Число трансплантаций органов	2193	3693	20	160	266	7,3	7,2	10,0	219	369
Число пациентов с трансплантированными органами под динамическим наблюдением	15 810	25 410	15	120	200	0,8	0,8	10,0	1581	2541
Число пациентов по профилю «трансплантация», всего	28 108	41 758	100	800	1330	2,8	3,2	10,0	2811	4176

Проведенный расчет носит ориентировочный характер, однако и из него можно сделать ряд практических выводов. Существующие объемы ТМК покрывают лишь 2,8% пациентов по про-

филю «трансплантация», более других – пациентов в листе ожидания (5,3%) и пациентов, получающих медицинскую помощь по трансплантации органов (7,3%). Планируемое увеличение объемов ТМК по Национальному проекту (на 66,7%) не приведет к значимому увеличению обеспеченности ТМК по профилю «трансплантация», так как объемы донорства и трансплантации органов в стране также должны возрасти (в соответствии с ФЦП). Медицинским организациям может быть рекомендован норматив ТМК не менее 10% от числа пациентов по профилю «трансплантация». Такой норматив отражает и реализует задачи ТМК: контроль осложнений и случаев летальности, отбор и маршрутизация пациентов, коллегиальные решения в сложных клинических случаях.

ПОРЯДОК ОРГАНИЗАЦИИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕДУРЫ АККРЕДИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Великий Д.А.

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

На основании Федерального закона № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в редакции от 06.03.2019 г.) право на осуществление медицинской деятельности в Российской Федерации имеют лица, получившие медицинское или иное образование в Российской Федерации в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами и имеющие свидетельство об аккредитации специалиста. Под аккредитацией специалиста понимают процедуру определения соответствия лица, получившего медицинское, фармацевтическое или иное образование, требованиям к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности либо фармацевтической деятельности. Аккредитация специалиста проводится аккредитационной комиссией по окончании освоения лицом профессиональных образовательных программ медицинского образования или фармацевтического образования не реже одного раза в пять лет. Переход к процедуре аккредитации специалистов планируется осуществлять поэтапно с 1 января 2016 года по 31 декабря 2025 года включительно.

Развитие оказания трансплантологической помощи в стране требует совершенствования подготовки медицинских специалистов, причем не только в области донорства и трансплантации органов и тканей человека, но и в смежных областях. ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию и активно реализующим образовательные программы высшего образования – программы ординатуры и программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре. Ежегодно обучение в клинической ординатуре Центра проходят более 40 специалистов по следующим специальностям: 31.08.02 «анестезиология-реаниматология», 31.08.05 «клиническая лабораторная диагностика», 31.08.12 «функциональная диагностика», 31.08.36 «кардиология», 31.08.63 «сердечно-сосудистая хирургия» и 31.08.67 «хирургия».

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1043н от 22 декабря 2017 г. «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов» (в редакции от 21.12.2018 г.) регламентирует этапы внедрения процедуры аккредитации.

С 1 февраля 2018 года аккредитации подлежат:

- лица, получившие высшее образование по основным образовательным программам «Здравоохранение и медицинские науки» (уровень специалитета) и имеющие документы об образовании и (или) о квалификации, образцы которых устанавливаются федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере образования;
- лица, получившие после 1 января 2018 года среднее профессиональное образование в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами (ФГОС) в области образования «Здравоохранение и медицинские науки».

С 1 января 2019 года аккредитации подлежат:

- лица, получившие после 1 января 2019 года высшее образование по основным образовательным программам в соответствии с ФГОС в области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (уровень ординатуры), требования к результатам освоения основных образовательных программ профессионального образования в части профессиональной компетенции которых сформированы на основе соответствующих профессиональных стандартов (при наличии) по специальностям: «неврология», «кардиология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «онкология», «педиатрия», «терапия»;
- лица, получившие после 1 января 2019 года дополнительное профессиональное образование по программам профессиональной переподготовки, разработанным на основании установленных квалификационных требований, профессиональных стандартов и требований соответствующих ФГОС высшего образования (уровень ординатуры) к результатам освоения образовательных программ по специальностям: «неврология», «кардиология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «онкология», «педиатрия», «терапия».

С 1 января 2020 года аккредитации подлежат:

- лица, получившие после 1 января 2020 года медицинское и фармацевтическое образование в иностранных государствах;
- лица, получившие после 1 января 2020 года иное высшее образование по основным образовательным программам в соответствии с ФГОС, требования к результатам освоения основных образовательных программ профессионального образования в части профессиональной компетенции которых сформированы на основе соответствующих профессиональных стандартов;
- лица, получившие после 1 января 2020 года высшее образование по основным образовательным программам в соответствии с ФГОС в области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (уровень бакалавриата, уровень магистратуры, уровень ординатуры);
- лица, получившие после 1 января 2020 года дополнительное профессиональное образование по программам профессиональной переподготовки, разработанным на основании установленных квалификационных требований, профессиональных стандартов и требований соответствующих ФГОС среднего профессионального и (или) высшего образования к результатам освоения образовательных программ.

С 1 января 2021 года аккредитации подлежат:

- иные лица, не прошедшие процедуру аккредитации специалистов.

Таким образом, внедрение процедуры аккредитации специалистов осуществляется для объективной и персонифицированной оценки, проводимой в целях определения соответствия квалификации лица, получившего медицинское или фармацевтическое образование, требованиям к квалификации медицинского/фармацевтического работника в соответствии с профессиональными стандартами для самостоятельного осуществления медицинской или фармацевтической деятельности. В дальнейшем аккредитация медицинских работников станет постоянной формой медицинского образования с внедрением допуска к определенным видам врачебной помощи на базе клинических протоколов.

ПРОГРАММА ТРАНСПЛАНТАЦИИ БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

*Шабунин А.В.^{1, 2}, Парфенов И.П.², Минина М.Г.¹, Дроздов П.А.¹, Нестеренко И.В.¹,
Макеев Д.А.¹*

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина

Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² Кафедра хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Цель: изучить первые результаты реализации программы трансплантации в Боткинской больнице.

Материал и методы. С июня 2018 года по апрель 2019 года в ГКБ им. С.П. Боткина выполнено 39 трупных трансплантаций почек и 20 трупных трансплантаций печени. Средний возраст реципиентов трупной почки составил $46,31 \pm 11,27$ года (20–63), средний возраст доноров – $46,87 \pm 9,52$ года (22–62). Время нахождения донора в стационаре – $62,57 \pm 42,38$ часа (13–480). Среднее время холодовой ишемии составило $539,86 \pm 208,01$ минуты (133–1025).

Средний возраст реципиентов печени составил $50,8 \pm 8,52$ года (34–66), средний возраст доноров – $40,7$ года (23–56). Средний MELD – 15,82 балла (13–19). В среднем показатель мелкокапельного жирового гепатоза составил $15 \pm 13,07\%$ (0–40). Среднее время нахождения донора в стационаре составило $62,9 \pm 37,5$ часа (18–136). Среднее время холодовой ишемии – $413,8 \pm 71,55$ минуты (300–590).

Результаты. Среднее время продолжительности операции по трансплантации почки составило $242,66 \pm 40,38$ минуты (160–370). Средняя кровопотеря – $94,62 \pm 57,80$ мл (30–300). Среднее время нахождения в ОРИТ составило $1,74 \pm 0,99$ дня (0–4), средний послеоперационный койко-день – $17,54 \pm 8,54$ (12–66). У 7 больных (17,94%) зафиксирована отсроченная функция трансплантата, что потребовало проведения курсов гемодиализа. Послеоперационные осложнения зафиксированы у 9 больных (23,7%). У 2 больных – нагноение послеоперационной раны, у 2 больных – гематомы в зоне послеоперационного рубца на фоне проведения гемодиализа, у 5 больных – лимфоцеле брюшинного пространства. Реакций острого отторжения, документированного гистологически, зафиксировано не было. Летальности не было.

Среднее время продолжительности операции по трансплантации печени составило $541,25 \pm 58,97$ минуты (465–720). Средняя кровопотеря – $1260,0 \pm 722,12$ мл (300–3000). Все операции проведены по методике piggy-back. Среднее время нахождения в ОРИТ составило $3,2 \pm 1,6$ дня (1–8), средний послеоперационный койко-день – $16,53 \pm 7,5$ (11–37). У 2 больных (10%) зафиксированы послеоперационные осложнения в раннем послеоперационном периоде. У одного больного – гематома под правой долей печени на 1-е сутки после операции, источником кровотечения явилась диафрагма, у одной больной – подтекание асцита через послеоперационные швы, что потребовало релапаротомии, дренирования брюшной полости. У 2 больных (10%) зафиксированы послеоперационные осложнения в отдаленном послеоперационном периоде. В одном случае стриктура холедохо-холедохоанастомоза – выполнено стентирование стриктуры покрытым нитиноловым стентом. В другом случае острая спаечная кишечная непроходимость. Реакций острого отторжения, документированного гистологически, зафиксировано не было. Летальности не было.

Выводы. Внедрение программы трансплантации в многопрофильные стационары позволяет улучшить результаты лечения больных с терминальным поражением печени и почки.

ДИНАМИКА ПОСМЕРТНОГО ДОНОРСТВА ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2018 ГОД

Бельских Л.В.¹, Мещерин С.С.^{1, 2}, Константинов В.К.¹, Щербин С.В.^{1, 2}, Харисов А.А.¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Медицинская деятельность, связанная с донорством органов человека после смерти, является сложной цепочкой взаимоотношений медицинских организаций, специалистов и пациентов, направленной на сохранение жизни и повышение ее качества для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями внутренних органов в терминальной стадии.

За последние 2 года отмечается стабильный рост числа оповещений Хирургического центра координации донорства органов и трансплантации Московской области о возможных донорах органов. Помимо количественного увеличения, в лучшую сторону меняется и качественный состав – возросло количество мультиорганных доноров, что позволяет получить для спасения пациентов из листов ожидания не только почки, но и сердце, легкие, печень, поджелудочную железу.

В настоящее время около 80% оповещений выполняются в соответствии с Распоряжением Минздрава Московской области, при ухудшении неврологического статуса пациента до комы III (шкала FOUR 0–2 балла, ШКГ 3 балла). Вирусологическое обследование возможного донора проводится в круглосуточном режиме в Центральной клинической лаборатории ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» при участии дежурного врача ЦКД и включает в себя иммуноферментный анализ и ПЦР-диагностику маркеров вирусов гепатита В и С, вируса иммунодефицита человека I и II типов, сифилиса.

Структура отказов от возможного донора по медицинским и парамедицинским показаниям претерпела небольшие изменения в сравнении с 2017 годом: снизилось количество отводов от донации по причине полиорганной недостаточности, отказов судебно-медицинских экспертов.

Результатом работы за 2018 год стало получение ЦКД сообщений о 405 (374 – 2017) пациентах с первичным либо вторичным повреждением головного мозга, находящихся в крайне тяжелом состоянии с неблагоприятным прогнозом на выживание на фоне полного комплекса проводимой интенсивной терапии. Из них 71 (75 – 2017) стали эффективными донорами, среди которых 59 (52 – 2017) – мультиорганными.

С целью дальнейшего увеличения количества и качества трансплантаций, на наш взгляд, следует развивать данное направление высокотехнологичной помощи с учетом соблюдения территориального принципа распределения полученных донорских органов.

ОЦЕНКА ДОНОРСКОГО РЕСУРСА БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Баран А.М., Машкин А.Л., Хомяков С.В.

ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород

Обеспечение населения качественной и доступной медицинской помощью в виде трансплантации органов является одной из составляющих концепции развития здравоохранения РФ. 30 мая 2016 года распоряжением правительства Белгородской области за номером 250-рп был организован координационный центр органного донорства на базе ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (КЦОД).

Цель исследования. Оценить донорский ресурс Белгородской области на основании работы специалистов КЦОД.

Материалы и методы. За 2016–2018 годы специалистами КЦОД было зарегистрировано 129 возможных доноров: в 2016 г. – 13, в 2017 г. – 52, в 2018 г. – 64. Основными критериями возможного донора были: пациент с тяжелым первичным повреждением головного мозга (травмой или заболеванием), находящийся в состоянии комы с оценкой по GCS 6 и менее баллов. По гендерному составу группа распределилась следующим образом: мужчины – 72,8%, женщины – 27,2%. Средний возраст составил $47,74 \pm 12,84$ года. По нозологии пациенты распределились следующим образом: ОНМК по ишемическому типу – 14,7%, ОНМК по геморрагическому типу – 45%, ЧМТ – 40,3%.

Результаты. После проведения комплекса лечебно-диагностических мероприятий в статус потенциального донора (ПД) перешло 12 возможных доноров – 9,3% (2016 г. – 4 ПД, 2017 г. – 4 ПД, 2018 г. – 4 ПД). В 100% случаев потенциальные доноры поступали в лечебные учреждения с диагнозом «ОНМК по геморрагическому типу». Основными причинами не перехода вероятных доноров в потенциальные стали: инфекционный процесс (вирусной природы) – 20,15%; улучшение состояния пациентов – 27,9%; резкое ухудшение состояния пациентов с развитием полиорганной недостаточности при одновременном отсутствии условий, необходимых для инициализации процедуры констатации смерти мозга, – 29,45%; отказ родственников пациента – 0,8%; другие причины – 12,4%.

В результате медицинского сопровождения доноров органов до проведения процедуры констатации смерти донора в установленном законом порядке и кондиционирования после 12 потенциальных доноров были признаны актуальными донорами органов и переданы в операционную для изъятия и последующей пересадки и реперфузии органов в организме реципиентов. В последующем все они стали эффективными донорами.

Заключение. Таким образом, среднее число эффективных доноров в Белгородской области за период 2016–2018 составляет $2,58 (\pm 0,006)$ на миллион населения, что ниже среднего показателя по РФ (3,3 по данным 2017 г.). Однако анализ пула возможных доноров в Белгородской области показал, что есть резервы для увеличения числа эффективных доноров как минимум до среднего уровня по РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В ОГБУЗ «БЕЛГОРОДСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СВЯТИТЕЛЯ ИОАСАФА»

Баран А.М., Машкин А.Л., Хомяков С.В.

ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород

Трансплантация органов – новый и высокотехнологичный метод лечения терминальных заболеваний жизненно важных органов. Несмотря на бурное развитие медицинских технологий, трансплантация органов остается безальтернативным методом лечения многих необратимых заболеваний, т. к. на сегодняшний день не созданы аппаратные или клеточные замещающие технологии, полностью воспроизводящие функции органов и систем человеческого организма. На территории Белгородской области на сегодняшний день проводится трансплантация почек, печени и сердца.

Цель исследования. Оценить эффективность использования актуальных доноров в ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» за 2016–2018 гг.

Материалы и методы. За период 2016–2018 гг. специалистами КЦОД было передано трансплантологам 12 актуальных доноров. По гендерному составу они распределились следующим образом: мужчин – 66,6%, женщин – 33,4%. Средний возраст составил 43,5 года [36; 47]: для мужчин – 41 год [34; 46], для женщин – 45 лет [41,5; 54]. В 100% случаев в качестве доноров выступали пациенты после перенесенного ОНМК по геморрагическому типу. Все доноры прошли процедуру констатации смерти головного мозга согласно Приказу Минздрава России от 25.12.2014 № 908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека».

Результаты. Было выполнено 12 оперативных вмешательств, таким образом, 100% актуальных доноров стали эффективными. Эксплантировано и передано хирургам для дальнейшей трансплантации 37 органов. В двух случаях были эксплантированы только почки, в остальных случаях состоялся мультиорганный забор. Среднее количество органов, полученных от одного донора, – 3,08. Почки эксплантировались в 100% случаев, печень и сердце соответственно в 75 и 33,3% случаев. Среднее время между началом холодовой ишемии и реперфузии составило для почек 208,8 минуты ($\pm 52,8$), для печени и сердца соответственно 180 [162; 235] и 127,5 минуты [115; 185]. В раннем послеоперационном периоде осложнений зафиксировано не было, все реципиенты были выписаны с улучшением.

Заключение. Таким образом, эффективность использования актуальных доноров и полученных в результате изъятия органов составила 100%, это достигнуто в том числе и в результате тщательного отбора вероятных доноров на этапе диагностики и качественного медицинского сопровождения доноров органов до проведения процедуры констатации смерти донора в установленном законом порядке и кондиционирования после констатации смерти мозга.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Коробка В.Л.

ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону

Реализация программы трансплантации на базе Ростовской областной клинической больницы началась в феврале 2015 года. В течение 4 лет произошел существенный рост числа выделяемых квот на проведение операций по трансплантации органов: в 2015 году их было 5, а в 2019 – 54.

На 01.05.2019 года выполнено 134 пересадки органов, в числе которых: почки – 82, печень – 39 (в т. ч. split-трансплантация), сердце – 11 и поджелудочная железа с почкой – 1. Средняя длительность ожидания почки – 11,5 месяца, печени – 8,5 месяца, сердца – 1,8 месяца. Средний возраст оперированных больных – 43 года. Реципиентами печени стали 22 мужчины и 17 женщин. Почка была трансплантирована 49 мужчинам и 34 женщинам. Все реципиенты сердца были мужчины. Комплекс «поджелудочная железа – почка» был трансплантирован молодой пациентке.

Прижизненными донорами доли печени (8) и почки (1) стали родственники реципиентов. В 125 случаях органы пересажены от 49 доноров со смертью мозга.

Показанием к трансплантации почки у 83% реципиентов стали хронический гломерулонефрит (58) и аномалия развития почек (11). У 14 человек пересадку выполнили в связи с системными заболеваниями (в т. ч. сахарный диабет), поликистозом почек и нефросклерозом. До трансплантации в 95% случаев больные находились на заместительной почечной терапии (в среднем 3,5 года).

Показанием к трансплантации печени у 14 (36%) больных стал цирроз в исходе вирусных гепатитов, в 10 (26%) случаях – аутоиммунные заболевания, в 6 (15%) наблюдениях – алкогольный цирроз. У 9 (23%) больных печень трансплантировали в связи: с врожденными заболеваниями – 3 (болезнь Вильсона–Коновалова), криптогенным циррозом – 2 и иными причинами, приведшими к циррозу, – 4. Показанием к трансплантации сердца у всех реципиентов стала терминальная сердечная недостаточность, обусловленная дилатационной кардиомиопатией.

Из общего числа реципиентов печени в ранние сроки после операции (до 30 суток) умерло 3 человека: тромбоз печеночных вен трансплантата, тромбоз воротной вены, кровотечение. В течение 2 лет ($10,2 \pm 9,7$ мес.) умерло еще 4 человека (сепсис в исходе билиарных осложнений – 1, генерализованный грибковый сепсис – 2, рак легкого – 1). Среди реципиентов почки летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было. В течение 2,5 года ($14,5 \pm 13,6$ мес.) умерло 3 человека (пневмония, сепсис, ОНМК). Ранний послеоперационный период трансплантации сердца у всех больных – без осложнений. В течение первого года после операции ($3,9 \pm 3,0$ мес.) умерло 3 человека (пневмония – 2, сепсис – 1).

Общий показатель ранней послеоперационной летальности среди всех реципиентов составил 2,2% (3 человека). Общий показатель послеоперационной летальности в отдаленном периоде – 7,5% (10 человек).

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ АЛЛОКАЦИИ ОРГАНОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Нарбин А.В., Калачик О.В., Зацепин И.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Введение. Предпосылками для создания электронного листа ожидания являлись следующие факторы: основная информация о пациенте была доступна только на бумажных носителях; пациенты, ожидавшие операции по трансплантации почки, регистрировались в документах Word/Excel; обмен информацией между трансплантологами, врачами диализных центров и лабораторной службой осуществлялся посредством факсимильной связи, по телефону либо путем бумажных направлений.

Цель работы: создать электронный лист ожидания трансплантата почки от умершего донора с функцией распределения органов.

Материалы и методы исследования. Проект выполнен в виде web-приложения совместно с компанией «ЕРАМ Systems» (Республика Беларусь). Интерфейс программы состоит из нескольких частей: блок «Картотека», содержащий паспортные данные пациентов с указанием их контактных данных; «Клиническая информация», включающая в себя блок иммунологических данных пациентов и клинической информации; «Обследования» и «Заключение консилиума», которое основывается на результатах обследований и определяет пригодность к постановке в лист ожидания.

Результаты и обсуждение. Система имеет интерактивный интерфейс с целью контроля основных этапов нахождения в листе ожидания, автоматизированный трехэтапный процесс подбора реципиентов с визуальным контролем и подтверждением результатов специалистами.

Предусмотрена функция отправки уведомлений на электронную почту врачам диализных центров и трансплантологам.

Пользователям доступна функция автоматической генерации утвержденных форм с возможностью редактирования и печати. Web-приложение помогает в распределении донорских органов, на основе заложенных в него 6 принципов справедливости и 6 принципов эффективности.

Система начисления баллов основана на том, что основной признак справедливости (максимальный срок ожидания) приравнен к основному принципу эффективности (максимальная степень совместимости).

В течение первого года использования программы внесено 197 реципиентов, распределено 322 донорские почки.

Выводы. Эксплуатация электронного листа ожидания выявила несомненные преимущества системы в виде надежного хранилища информации о всех пациентах в листе ожидания почки, также приложение позволяет распределять органы, вести учет, статистический анализ данных потенциальных реципиентов и доноров в любой момент времени из любой точки мира, где есть интернет, в том числе и с мобильных устройств.

РЕАЛИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДОНЕЦКОГО ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦЕНТРА

Денисов В.К., Захаров В.В., Комисаренко Э.Э., Онищенко Е.В., Варибрус С.А., Голубова Т.С., Захарова О.В.

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Интенсивное развитие трансплантологии, расширение ее возможностей, увеличение спроса на трансплантационные вмешательства является современной тенденцией развития медицины.

В 2017 году на основании более чем 30-летнего (с 1986 г.) опыта нами был проведен очередной этапный анализ организационной, лечебной, научной и учебной работы Центра и разработана «дорожная карта» оптимизации его дальнейшей деятельности. Настоящее исследование проведено с целью анализа полученных результатов, который показал, что в целом задача по обеспечению стабильной работы Центра выполняется.

В течение анализируемого периода материально-техническая база Центра была пополнена новым современным оборудованием – системой водоподготовки и 20 аппаратами для проведения гемодиализа и гемодиализафльтрации. Это позволило улучшить качество жизни пациентов Центра и их подготовку к трансплантации почек от родственных и трупных доноров.

Начато успешное применение противовирусных препаратов прямого действия, включая софосбувир, в лечении гепатита С при ведении гемодиализа и трансплантации почки. Модернизирована с заменой на новые база анализаторов газов крови для выполнения теста апноэтической оксигенации при диагностике смерти мозга.

Для преподавания трансплантологии на базе Донецкого трансплантационного центра создана профильная кафедра медицинского университета. С 1 сентября 2017 года в рамках специальности «Лечебное дело» в соответствии с рабочей программой дисциплины «Трансплантология» нами начато проведение 72-часовых циклов занятий для студентов шестого курса. Для последиplomной подготовки врачей всех специальностей на базе Центра организовано 2-недельное тематическое усовершенствование «Актуальные вопросы трансплантологии». В перспективе интенсификация трансплантационной деятельности в сжатые сроки может быть обеспечена в рамках стандартных и абсолютно доступных технологий. Для этого наряду с первоочередным совершенствованием логистики в сфере материально-технического обеспечения необходима административная коррекция региональной модели органного донорства в рамках общепринятых во всем мире принципов, с учетом местных юридических, демографических, ментальных, кадровых, географических и других особенностей и устранением всего, что препятствует развитию органного донорства.

Выводы. В настоящее время есть понимание, принципиальная возможность и постепенная реализация современных тенденций развития трансплантологии в деятельности Донецкого трансплантационного центра. Первоочередным для оптимизации работы Центра является совершенствование логистики и административная коррекция региональной модели органного донорства.

ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ОРГАННОГО ДОНОРСТВА НА ТЕРРИТОРИИ ХМАО – ЮГРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ, ВОЗМОЖНОСТИ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Ахтямов Р.Р., Кислицин Д.П., Скоробогатов М.М., Пьянкина О.В., Романченко С.С.

БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск

Согласно популяционным показателям, годовая потребность в трансплантации почек в ХМАО – Югре составляет 60–100, печени 15–30, сердца 8–15. 25.09.2017 года был издан приказ Департамента здравоохранения ХМАО – Югры № 1022 «Об организации работы службы трансплантации органов и(или) тканей человека на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры», где была указана схема взаимодействия структур, осуществляющих донорский и трансплантационный этапы службы трансплантации округа, предписаны обязанности, представлен документооборот данной деятельности. За период с 12.2015 года по 04.2019 года выполнено 24 эксплантации почек (родственных – 15, трупных – 9) и трупной печени (2), 32 аллотрансплантации почек и двух печеней. Донорство за указанный период в БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска осуществлялось в трех случаях, в Сургутской клинической травматологической больнице – 4 раза, в окружной клинической больнице г. Пыть-Ях – 2 раза. Общая донорская активность в 2017 году составляла 3,8 на 1 млн населения (посмертные / живые доноры 1,9 / 1,9), в 2018 г. – 6,6 на 1 млн населения (посмертные / живые доноры 4,3 / 2,3), на 04. 2019 г. – 2,5 на 1 млн населения (посмертные / живые доноры 1,25 / 1,25). Распределение эксплантаций по годам: 2015 г. – 2 родственные, 2016 г. – 5 родственных, 2017 г. – 3 родственных и 3 трупных, 2018 г. – 3 родственных и 4 трупных, 2019 г. – 2 родственных и 2 трупных (мультиорганных). «Открытая» нефрэктомия для родственной пересадки была выполнена в одном случае, лапароскопических мануально-ассистированных нефрэктомий – 14, билатеральных нефрэктомий «en bloc» с перфузией *in situ* – 9. По причинам первичного повреждения головного мозга: доноров с осложнением церебро-васкулярных заболеваний было 7, средний возраст 47,5 года (42–55), с черепно-мозговыми травмами – 2, средний возраст 25 лет (22–28). Период гипотермической консервации составил от 3 до 20 часов, в среднем 10 часов. За указанный период осуществлено 19 трупных (АТПП) и 15 родственных (АТПП) аллотрансплантаций. Распределение трансплантаций по годам: 2015 – 2 АТПП, 2016 – 5 АТПП, 2017 – 3 АТПП, 6 АТПП, 2018 – 3 АТПП, 7 АТПП, 2019 – 2 АТПП, 6 АТПП. В 2019 году из шести выполненных трупных трансплантаций – две печени. Трансплантационная активность на 1 млн населения составила 5,6 в 2017 году и 6,25 в 2018 году. Трансплантатов с немедленной функцией было 19 (56%), с дисфункцией – 14 (41%), первично не функционирующих – 1 (3%). Хирургические осложнения при трансплантациях почек – 5 (14,7%): кровотечение, потребовавшее впоследствии санации забрюшинного пространства, – 1, тромбоз вены трансплантата, наступивший на фоне быстро прогрессирующего острого илеофemorального тромбоза, – 1, лимфорей, потребовавшая редренирования полости лимфоцеле, – 1, перфорация язвы и язвенное кровотечение – 1, стеноз мочеточника, потребовавший рестентирования, – 1 случай. Осложнений после аллотрансплантации печени не было. За анализируемый период выживаемость реципиентов – 100%, трансплантатов – 94,2% (2). Развитие программы посмертного донорства в стационарах округа, наличие актуальных листов ожидания позволяет рассчитывать на дальнейшее развитие трансплантации почек и печени, а также аналогичное становление службы трансплантации сердца.

ОПЫТ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ САМАРСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА КООРДИНАЦИИ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА

Колсанов А.В., Миронов А.А., Гребенников В.В., Мякотных М.Н.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Все более возрастающий дефицит донорских органов приводит к развитию межрегиональной координации органного донорства. Это явление не ново. В мире существуют организации, в задачи которых входит координация взаимодействия между трансплантационными центрами. Примерами могут служить деятельность Eurotransplant (Евросоюз) и OPTN (США). Деятельность этих организаций позволяет осуществлять не просто межрегиональное, а международное взаимодействие.

С 2016 г. Самарский хирургический центр координации органного донорства начал сотрудничество с трансплантационными центрами Оренбурга и Москвы. За три года было передано 4 сердца, 4 легких, 8 печеней и 12 почек. Также были получены почечные трансплантаты, изъятие которых происходило в Новосибирске, Санкт-Петербурге и Оренбурге. Органы, передаваемые в другие регионы, не были востребованы в Самарском центре трансплантации органов и тканей. Причинами передачи органов служило отсутствие в листе ожидания подходящего реципиента, отсутствие в регионе программы трансплантации сердца и легких, наличие в других центрах пациента, нуждающегося в экстренной трансплантации.

Транспортировка органов осуществляется автомобильным транспортом (Оренбург) и авиационным транспортом (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск). Стоит отметить, что перевозка органов для трансплантации авиационным транспортом регламентирована приказом Министерства транспорта Российской Федерации от 28 июня 2007 г. № 82 «Об утверждении Федеральных авиационных правил “Общие правила воздушных перевозок пассажиров, багажа, грузов и требования к обслуживанию пассажиров, грузоотправителей, грузополучателей”» и приказом Министерства транспорта Российской Федерации от 25 июля 2007 г. № 104 «Об утверждении Правил проведения предполетного и послеполетного досмотров». Перед транспортировкой на каждый орган оформляется паспорт органа, паспорт биологической безопасности, разрешение главного внештатного трансплантолога на передачу органа, акт приема-передачи.

Пример межрегионального взаимодействия. 07.04.2019 координаторами Самарского хирургического центра координации органного донорства был выявлен потенциальный донор 22 лет с тяжелой ЧМТ. Была выявлена сохранность сердца, печени и почек, отсутствие трансмиссивных инфекций. Донор стал рассматриваться как потенциальный мультиорганый донор. 08.04.2019 у потенциального донора диагностирована смерть мозга. Ввиду отсутствия в листе ожидания печени подходящего реципиента и отсутствия в регионе программы трансплантации сердца принято решение о передаче печени и сердца в трансплантационные центры Москвы (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского). Время начала операции жестко привязано к времени прилета специалистов из Москвы. Наш опыт показывает, что наиболее удобна ночная стыковка рейсов прилета и отлета. Прилет ночным рейсом позволяет максимально ускорить доставку хирургов на донорскую базу ввиду низкого автомобильного трафика.

Прилет донорских бригад был в 23:05 08.04.2019 (здесь и далее время самарское). Вылет в Москву – в 06:05 09.04.2019. К моменту прибытия бригады хирургов на донорскую базу донор находился в операционной. Начало операции – 00:30. Окончание операции – 03:00. Среднее время холодовой ишемии сердца и печени составило 8 часов.

Наш опыт свидетельствует о возможности и важности межрегионального взаимодействия между трансплантационными центрами в сфере передачи невостребованных органов, и такое взаимодействие в некоторой степени решит проблему дефицита донорских органов в регионах.

К ВОПРОСУ О ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ ДОНОРСКИХ БАЗ

Колсанов А.В., Миронов А.А., Гребенников В.В., Мякотных М.Н.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Самарский хирургический центр координации органного донорства сотрудничает с пятью основными донорскими базами: ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко», ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5», ГБУЗ СО «Новокуйбышевская центральная городская больница». Указанные больницы имеют в своем составе как нейрохирургические отделения, так и неврологические отделения для пациентов с ОНМК. Перечень донорских баз утвержден приказом Министерства здравоохранения Самарской области.

До 2017 года лицензия на изъятие, транспортировку и хранение донорских органов имела только у Самарского хирургического центра органного донорства. Финансирование работы, закупки медикаментов и расходных материалов осуществлялись напрямую центром органного донорства. Центром органного донорства заключались договоры с Самарским областным бюро судебно-медицинской экспертизы, иммунологической лабораторией и донорскими базами. Договор с донорскими базами подразумевал оплату услуг за сопровождение донора и предоставление условий для эксплантации органов. Количество изъятых органов договором не регламентировалось.

С 2017 г. введено прямое финансирование донорских стационаров. Для этого потребовалось провести лицензирование стационаров по направлению деятельности «изъятие и хранение органов, предназначенных для трансплантации». Лицензирование лечебных учреждений проводилось в соответствии с положением о лицензировании медицинской деятельности (Постановление Правительства РФ от 16.04.2012 № 291 (ред. от 08.12.2016) «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»)). Все донорские стационары получили указанную лицензию в 2017 году.

Объем финансирования зависит от плана по изъятию органов. Этот план составляется исходя из объема прошлых лет. С 2017 года закупка медикаментов и расходных материалов осуществляется лечебными учреждениями исходя из запланированных объемов. В отличие от прошлых лет, когда договоры с БСМЭ и иммунологической лабораторией заключались центром органного донорства, после получения лицензии каждое лечебное учреждение самостоятельно заключает договор с бюро судебно-медицинской экспертизы и иммунологической лабораторией.

Что касается взаимодействия донорских стационаров и центра координации органного донорства, то теперь лечебные учреждения и центр донорства поменялись местами. Если до 2017 года центр донорства оплачивал работу донорских баз, то с 2017 года лечебные учреждения оплачивают услуги центра донорства по эксплантации органов и транспортировке их до центра трансплантации.

В целом нововведения не повлияли на результаты работы Самарского хирургического центра органного донорства, но имеются некоторые негативные моменты. Так, например, начало работы в новом году затруднено из-за отсутствия договоров и отсутствия планов по количеству органов. Совместно с донорскими стационарами и Министерством здравоохранения ведется активная работа по повышению эффективности работы в новых условиях.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ОРГАННОГО ДОНОРСТВА В КУЗБАССЕ

Сальмайер А.А., Ликстанов М.И., Пиминова Т.А., Шашнев В.А., Казакова О.С.

ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово

Программа трансплантации органов в Кемеровской области реализуется по 3 основным направлениям на базе 3 лечебных учреждений:

- ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» – почка, с 1969 года;
- ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» – сердце, с 2013 года;
- ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» – печень, с 2014 года.

Кемеровский областной Центр трансплантации почки является одним из пионеров отечественной клинической трансплантологии, накоплен значительный опыт, разработаны и внедрены различные методы лечения. 18 декабря 2017 г. выполнена тысячная трансплантация почки, на 01.07.19 выполнено всего 1139 трансплантаций почки. Объемы трансплантации в регионе за последние пять лет составили: 272 почки, 23 сердца, 11 печеней. Количество эффективных доноров за последние пять лет составило 144, но доля доноров с критериями смерти мозга в среднем составляет 30%.

На современном этапе реализуется программа, которая была принята в июне 2018 г., на совещании, в котором приняли участие врио губернатора С.Е. Цивилев и главный трансплантолог Минздрава РФ академик С.В. Готье. На совещании приняты пути реализации программы донорства:

1. Обновлен приказ Департамента здравоохранения Кемеровской области, регламентирующий оказание трансплантологической помощи, утверждены 15 баз органного донорства с охватом 85% населения Кемеровской области.
2. Создан региональный центр координации органного донорства на базе ГАУЗ «КОКБ им. С.В. Беляева».
3. Все МО, осуществляющие медицинскую деятельность, связанную с донорством органов человека в целях трансплантации, получили лицензии на данный вид медицинской деятельности.
4. Внедрен ежесуточный мониторинг баз органного донорства.
5. Проводится ежемесячный аудит летальности данных ЛПУ с выявлением упущенных возможных доноров.

В результате изменений региональной программы органного донорства отмечена стойкая положительная динамика: за первое полугодие 2019 г. прирост количества эффективных доноров – 20, что в среднем составляет 2/3 эффективных доноров за год за прошедшие 5 лет. В регионе проведено 33 трансплантации почки, 6 трансплантаций печени и 6 трансплантаций сердца. Увеличилась доля эффективных доноров с критериями смерти мозга до 48%, что увеличило долю мультиорганных изъятий до 35%. Снижение процента упущенных доноров – до 2,7%.

Аудит летальности за первое полугодие показывает, что только каждый пятый из возможных доноров становится эффективным. До 25% исключаются по причине выявления гемотрансмиссивных инфекций; около 7% – отказ родственников от изъятия; 40% снимаются с дежурства в связи с развитием сепсиса, СПОН, выявления онкологии. 8% – по причине непрогнозируемой асистолии.

Полагаем, что резерв трупного донорства не исчерпан. Успех в трансплантологии зависит от совместной работы врачей-реаниматологов, неврологов, трансплантологов и руководителей органов здравоохранения различных уровней.

РАЗВИТИЕ ПРОГРАММЫ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ МО РФ

*Тришкин Д.В., Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Солдатов С.А., Смородский А.В.,
Слободяник А.В., Аполлонов А.А.*

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Организация программы органного донорства и трансплантации начата в системе военно-медицинских организаций (ВМО) МО РФ с 2015 года. На первом этапе разработана концепция оказания трансплантологической помощи в системе медицинской службы ВС РФ и создан отдел координации донорства органов и трансплантации на базе Многопрофильной клиники ВМедА им. С.М. Кирова. На втором этапе сотрудники ВМО прошли обучение в ведущих трансплантационных центрах: ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, ФГБУ «РНРХТ им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Госпитале Каролинского университета (Швеция). В настоящее время получены лицензии на осуществление «изъятия и хранения органов и тканей человека для трансплантации, транспортировки органов и тканей для трансплантации» ВМедА им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург); 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого (г. Москва); ФГКУ «1602 ВКГ» МО РФ (г. Ростов-на-Дону) и ФГКУ «1469 ВМКГ» МО РФ (г. Североморск); на осуществление «трансплантации органов и(или) тканей» ВМедА им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург); 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого (г. Москва).

Для оценки донорского потенциала ВМО проведен аудит историй болезни 118 случаев летальных исходов вследствие изолированных заболеваний и травм головного мозга в период с 2015-го по 2018 год. В этиологической структуре преобладали заболевания сосудов головного мозга (I61; I62; I63) – 82%, внутричерепная травма (S06) – 18%. В 31 (26,3%) наблюдении установлены противопоказания к органному донорству: злокачественные опухоли – 6%; длительная госпитализация в ОАиР более 10 суток – 15%, тяжелые хронические заболевания – 21%, вирусные гепатиты – 6%, инфекционно-септические осложнения – 13%, возраст старше 75 лет – 39%. Анализ показал, что максимальная донорская активность ВМО может достигать 26–33 эффективных доноров в год, а расчетное количество реальных доноров – 5–7, что соответствует 2,3 донора на 1 млн населения.

За текущий период в ВМедА им. С.М. Кирова выполнено 3 мультиорганные эксплантации. При этом 3 печени и 2 почки пересажены в ВМедА им. С.М. Кирова. В рамках межведомственного взаимодействия донорские органы переданы для пересадки в другие трансплантационные центры: НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова, НМИЦ им. А.В. Алмазова, ЛОКБ, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Таким образом, низкий собственный донорский потенциал диктует необходимость развития межведомственного взаимодействия с медицинскими организациями Министерства здравоохранения и ФМБА для интеграции ВМО МО РФ в общероссийскую систему оказания трансплантологической помощи.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМЕНИ С.М. КИРОВА

Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Солдатов С.А., Тилеубергенов И.И., Смородский А.В., Слободяник А.В., Аполлонов А.А., Фисун А.Я.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Программа трансплантации печени начала функционировать в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с ноября 2016 года, когда была выполнена первая пересадка трупной печени в клинике госпитальной хирургии.

Лист ожидания трансплантации печени ежегодно увеличивается на 15–20% и в настоящее время составляет 67 больных. Из них мужчины – 67,2%, женщины – 32,8%. Средний возраст составляет $46,7 \pm 9,4$ года. По группе крови пациенты распределились: 0(I) – 37,3%, A(II) – 31,4%, B(III) – 17,9%, AB(IV) – 13,4%.

На текущий момент выполнено 16 трансплантаций печени. Показанием к пересадке явились цирроз в исходе вирусного гепатита С – 50%, вирусного гепатита В – 6,3%, аутоиммунного гепатита – 12,5%, неустановленной этиологии – 25%, гепатокарцинома на фоне цирроза – 6,3%. Степень печеночной недостаточности по шкале Child-Pugh в среднем составила $9,5 \pm 2,5$ балла, по шкале MELD – $17,7 \pm 3,4$ балла. Большинство пациентов имели рецидивирующие кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в анамнезе, которые купированы эндоскопическим лигированием. В 2 случаях с целью лечения и профилактики кровотечений портального генеза ранее выполнен дистальный спленоренальный анастомоз, еще в 2 случаях – TIPS. В большинстве случаев (87,5%) кавакавальный анастомоз выполнялся по методике piggy-back, 2 пациентам – по типу «бок в бок». Артериальный и желчный анастомозы выполнялись в типичных вариантах. Интраоперационных осложнений и послеоперационной летальности не наблюдалось. В двух наблюдениях в позднем послеоперационном периоде развилась несостоятельность билиарного анастомоза, что потребовало выполнения реконструктивных вмешательств. Еще в двух наблюдениях отмечено развитие синдрома обкрадывания селезеночной артерией, что явилось показанием к ее эмболизации спиралями типа Gianturco. В отдаленном периоде билиарная стриктура диагностирована в 2 наблюдениях, купирована эндоскопическим эндобилиарным стентированием. Стеноз артериального анастомоза развился в двух наблюдениях и разрешен баллонной ангиопластикой с установкой стент-графта. Общая выживаемость после трансплантации печени составила: 1-летняя – 93,8%, 3-летняя – 81,2%.

Трансплантация при терминальной стадии заболевания печени является эффективным и единственным радикальным методом лечения. В настоящее время пересадка печени в условиях Военно-медицинской академии постепенно перешла из разряда уникальных операций в разряд стандартных хирургических вмешательств. Дальнейшее развитие программы трансплантации печени будет способствовать прогрессивному внедрению новых методик и хирургических технологий, развитию смежных специальностей и расширению спектра научных исследований.

СИСТЕМА ОРГАННОГО ДОНОРСТВА В ЯПОНИИ: ЗАДАЧИ И ДОСТИЖЕНИЯ

Ульянова С.В., Тамура С.

Международный медицинский отдел Больницы Токийского университета, Токио

Принятый в 1997 г. в Японии Закон «О трансплантации органов» ввиду отсутствия желаемых результатов был пересмотрен в 2010 г. Обновленная версия обеспечила возможность забора органов в случае констатации смерти мозга или биологической смерти при наличии согласия родственников, а не только прижизненного согласия самого донора. Количество доноров со смертью мозга остается незначительным: 64 (2016 г.), 76 (2017 г.) и 66 (2018 г.), суммарное число посмертных доноров не превышает 0,87 на 1 миллион населения. Тем не менее мультиорганный забор (5,3 органа в среднем), дистанционное изъятие, предусматривающее транспортировку органа на расстояние до тысячи – полутора тысяч километров, а также четкая национальная система трансплант-координации (JOT) обеспечивают максимальное использование ограниченного донорского ресурса. Так, в 2016 году при числе доноров 64 было выполнено 337 трансплантаций (в том числе сердце – 52, легкие – 67, печень – 57). В последнее время растет доля детских доноров со смертью мозга. Если в 2018 г. зарегистрировано семь (11%) трупных детских доноров, двое (3%) из которых были младше 6 лет, за 5 месяцев 2019 г. из 37 эффективных доноров 9 (24%) были младше 18 лет, четверо (11%) – в возрасте до 6 лет. У детских доноров эксплантируется от 3 до 8 органов (в среднем 5), при выборе реципиента детям отдается преимущество. За десятилетний период, с 2006-го по 2016 г., лист ожидания трансплантации сердца вырос в 6 раз (93 чел. → 556 чел.), легких и печени – в 2,4 раза (127 чел. → 309 чел. и 127 чел. → 307 чел. соответственно), поджелудочной – в 1,4 (147 чел. → 201 чел.), тонкого кишечника – в полтора (2 чел. → 3 чел.); лист ожидания почек практически не изменился (11 915 чел. → 12 824 чел.) (для справки: население Японии по состоянию на октябрь 2016 г. составило 126 933 тыс. чел.).

Недостаток трупных доноров частично восполняется наличием живых доноров, которыми в законодательном порядке могут стать кровные родственники и супруги. В 5622 родственных пересадках печени (1964 – 2017) супруги выступали донорами в 25% случаев (1420). В 2016 г. было выполнено 1471 родственных пересадок почек и 381 – печени, общее количество трансплантаций с учетом трупного донорства достигло 1648 и 438 случаев соответственно. Выживаемость при трупном и родственном донорстве сопоставима; зарегистрирован 1 случай смерти донора.

2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА, ЛЕГКИХ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

*Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Ухренков С.Г.,
Устин С.Ю., Масютин С.А., Хатуцкий В.М., Воронков В.Ю., Алиев Э.З.,
Догонашева А.А., Золотова Е.Н., Скокова А.И., Агасян П.М.*

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

Введение. Трансплантация сердца (ТС) остается единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) [Готье С.В. и соавт., 2016]. Однако в последние годы, несмотря на возросшее количество пациентов, нуждающихся в ТС, ежегодное количество выполняемых ТС существенно не увеличилось, что во многом связано с отсутствием должного количества посмертных доноров, отвечающих критериям сердечного донорства [Wahler T., Wittwer T., 2008]. Использование сердец от доноров с расширенными критериями представляется одним из путей решения проблемы дефицита донорских органов и увеличения количества выполняемых ТС. На протяжении последних нескольких лет ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» развивает программу ТС от доноров с расширенными критериями с целью улучшения ее доступности и снижения летальности потенциальных реципиентов сердца, включенных в лист ожидания.

Целью исследования явилось изучение влияния расширенных критериев сердечного донорства на ранние и отдаленные результаты ТС.

Материалы и методы. В исследование включили 892 пациента: 764 (85,7%) мужчины и 128 (14,3%) женщин в возрасте от 10 до 76 ($46,5 \pm 13,0$) лет (рост $173,7 \pm 11,2$ см, вес $78,3 \pm 19,2$ кг, ИМТ $25,5 \pm 4,8$ кг/м²). Основными заболеваниями являлись: дилатационная кардиомиопатия ($n = 476$; 53,4%), ишемическая кардиомиопатия ($n = 335$; 37,5%), рестриктивная кардиомиопатия ($n = 8$; 0,9%), гипертрофическая кардиомиопатия ($n = 16$; 1,8%), перипортальная кардиомиопатия ($n = 6$; 0,6%), врожденные пороки сердца ($n = 15$; 1,7%), аритмогенная дисплазия ПЖ ($n = 5$; 0,6%), ревматизм ($n = 4$; 0,4%), необратимая дисфункция сердечного трансплантата ($n = 28$; 3,1%). Выраженность функциональных нарушений при ХСН по классификации NYHA соответствовала $3,3 \pm 0,1$ функциональному классу (ФК).

Сопутствующие заболевания и/или состояния: мерцательная аритмия ($n = 223$; 25,0%), сахарный диабет II типа ($n = 69$; 7,7%), цереброваскулярная недостаточность ($n = 38$; 4,3%), асцит ($n = 62$; 7,0%), мультифокальный атеросклероз ($n = 34$; 3,8%), хроническая болезнь почек 3 ст. и выше ($n = 11$; 1,2%). У 82 (9,2%) реципиентов ранее были выполнены различные оперативные вмешательства на открытой грудной клетке. У 257 (28,8%) реципиентов применили предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения: вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация ($n = 241$); имплантируемая система левожелудочкового обхода ($n = 13$); внутриаортальная баллонная контрпульсация ($n = 3$). Выраженность ХСН по классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско соответствовала IIА стадии у 15 (2,1%), IIБ стадии – у 501 (72,0%), III стадии – у 182 (25,9%) реципиентов.

Неотложность выполнения ТС соответствовала IА статусу по UNOS у 277 (30,1%), IВ статусу – у 161 (18,0%), II статусу – у 454 (50,9%) реципиентов.

В 100% наблюдений ($n = 892$) выполнили дистанционный забор сердечного трансплантата от мультиорганного донора. Для оценки пригодности донорского сердца использовали следующие анамнестические данные: группа крови; возраст; пол; причина смерти мозга; наличие при жизни артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета; продолжительность атонической комы и ИВЛ; наличие указаний на ушиб или повреждение грудной клетки; наличие или отсутствие реанимационных мероприятий; наличие и длительность периода нестабильной системной гемо-

динамики, потребовавшей применения допамина в дозировке более 20 мкг/кг/мин. Клинико-инструментальное обследование сердечного донора включало: инвазивное или неинвазивное измерение АД; мониторингирование ЭКГ; пульсоксиметрию; ЭКГ с акцентом на выявление возможного ишемического повреждения миокарда, признаков гипертрофии миокарда ЛЖ; измерение ЦВД (мм рт. ст.) и при необходимости определение параметров центральной гемодинамики с помощью термодилуционного катетера типа Свана–Ганза; трансторакальное и/или транспищеводное эхокардиографическое исследование. Лабораторное обследование донора сердца включало: общий и биохимический анализ крови, анализ электролитного состава и КОС крови; определение маркеров повреждения миокарда (тропонин Т/И, КФК МВ) и маркеров сердечной дисфункции.

Критериями расширенного сердечного донорства считали: возраст >50 лет; высокую симпатомиметическую поддержку (допамин >10 мкг/кг/мин и/или норадреналин >600 нг/кг/мин); гипертрофию миокарда левого желудочка $\geq 1,5$ см; потенциально обратимую систолическую дисфункцию (ФИЛЖ <50%); длительную сердечно-легочную реанимацию (15 мин и более); прогнозируемую ишемию сердечного трансплантата ≥ 5 ч; наличие трансмиссивного (прижизненного) атеросклероза коронарных артерий; прижизненный сахарный диабет; гипернатриемию >180 ммоль/л; корригируемую клапанную патологию сердца; сахарный диабет.

Для оценки приемлемости сердца донора к последующей трансплантации использовали балльную оценку по шкале Eurotransplant Donor Heart Score. Сумма баллов <17 указывала на наличие оптимальных критериев донорского сердца для последующей трансплантации, сумма баллов ≥ 17 – на субоптимальные критерии. Для оценки риска развития ранней дисфункции сердечного трансплантата использовали 6-факторную шкалу RADIAL: низкий риск (<2 баллов); средний риск (2 балла); высокий риск (>2 баллов) [Segovia et al., 2011].

Консервацию сердечного трансплантата осуществляли методом фармакохолодовой кардиоплегии раствором Bretschneider-HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate, «Кустодиол» 3000 мл).

Диагноз первичной дисфункции сердечного трансплантата устанавливали в соответствии с критериями ISHLT от 2010 г. (The ISHLT Guidelines For The Care Of Heart Transplant Recipients) [Costanzo et al., 2010]. Для объективизации постановки диагноза первичной дисфункции сердечного трансплантата также использовали ее определение, предложенное J. Segovia и соавт. (2011 г.) и основанное на 4 критериях. Напряженность кардиотонической терапии рассчитывали с помощью Wernowsky Inotropic Score (IS) = допамин (мкг/кг/мин) + добутамин (мкг/кг/мин) + 100 × адреналин (мкг/кг/мин) [Wernowsky et al., 1995].

Для прогнозирования риска летального исхода в ранние сроки после ТС использовали шкалу риска ранней летальности реципиентов сердца, предложенную J. Trivedi и соавт. (2016 г.).

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (Start Soft Inc., США), Biostat и SPSS.

Результаты. За анализируемый 8-летний период (2011–2018 гг.) ежегодное количество потенциальных реципиентов сердца, включенных в лист ожидания ТС, возросло с 63 (2011 г.) до 227 (2018 г.), или в 3,6 раза. Одновременно доля потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной ТС, увеличилась с 13% (2011 г.) до 37% (2018 г.).

За анализируемый период количество выполненных ТС составило 892: 2011 г. – 39, 2012 г. – 63, 2013 г. – 102, 2014 г. – 96, 2015 г. – 103, 2016 г. – 132, 2017 г. – 161, 2018 г. – 194.

Из 892 ТС 435 (48,8%) выполнено от доноров со стандартными критериями, 457 (51,2%) – от доноров с расширенными критериями; 16,2% (n = 74) из 457 доноров с расширенными критериями имели 1 критерий расширенного донорства, 63,9% (n = 292) – 2 критерия, 16,8% (n = 77) – 3 критерия, 3,1% (n = 14) – 4 и более критерия. Частота ежегодного выполнения ТС от доноров с расширенными критериями возросла от 4,8% (2011 г.) до 67,5% (2018 г.) (рис. 1).

Частота встречаемости конкретного критерия расширенного сердечного донорства среди данной категории доноров сердца (n = 435) составила:

- 1) возраст старше 50 лет (n = 292; 32,7%);

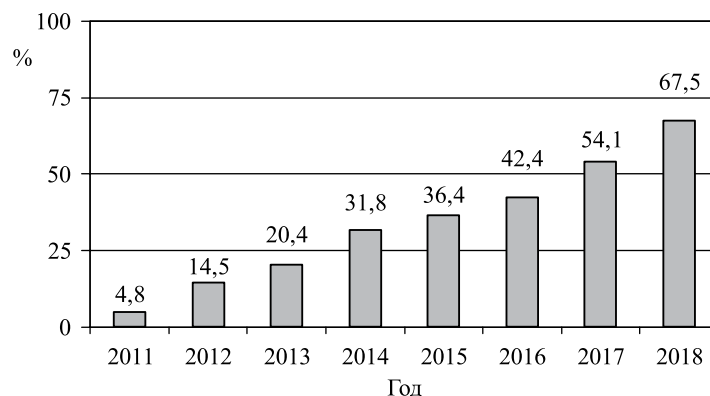
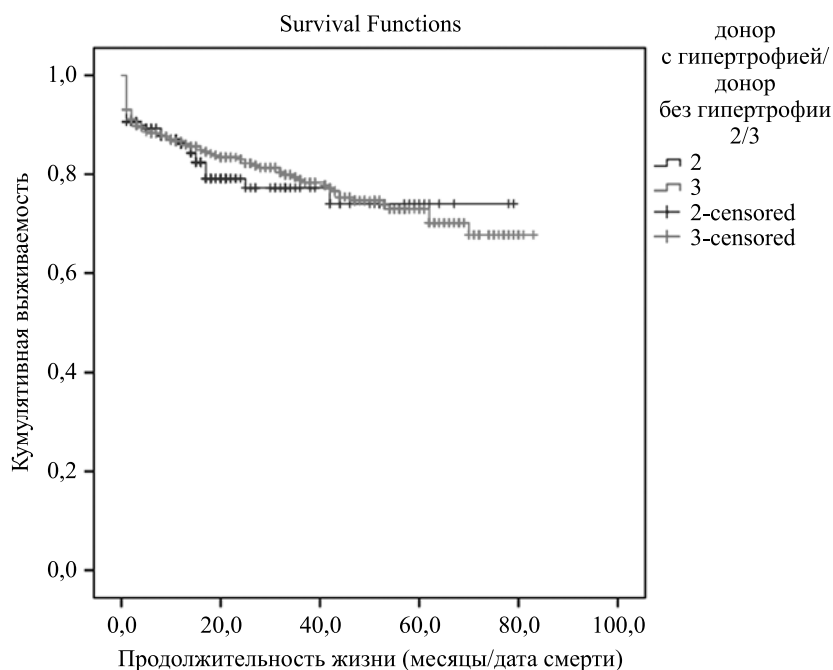


Рис. 1. Ежегодная доля трансплантаций сердца от доноров с расширенными критериями с 2011-го по 2018 г. (n = 892)

- 2) гипертрофия миокарда левого желудочка $\geq 1,5$ см (n = 207; 23,2%);
- 3) высокая симпатомиметическая поддержка (допамин >10 мкг/кг/мин и/или норадреналин >600 нг/кг/мин) (n = 110; 12,3%);
- 4) потенциально обратимая систолическая дисфункция левого желудочка (ФИЛЖ $\leq 50\%$) (n = 78; 8,7%);
- 5) длительная сердечно-легочная реанимация (15 мин и более, n = 22; 2,4%);
- 6) ишемия сердечного трансплантата ≥ 5 ч (n = 60; 6,7%);
- 7) гипернатриемия >180 ммоль/л (n = 37; 4,1%);



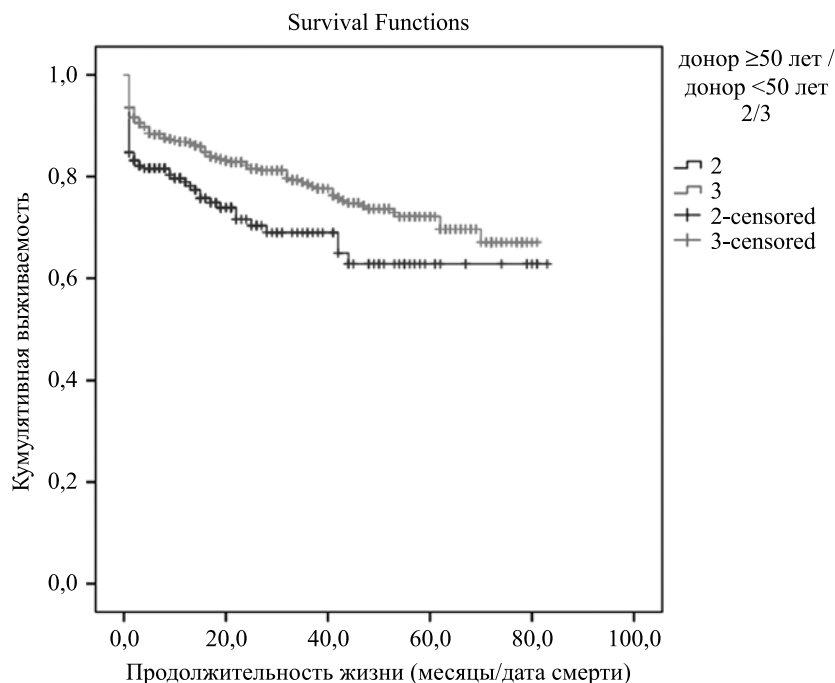
Сводка обработки наблюдений

Донор с гипертрофией/ донор без гипертрофии 2/3	Итого N	N случаев	Цензурированные	
			N	Процент
2	160	30	130	81,2
3	348	76	272	78,2
Overall	508	106	402	79,1

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Степень свободы	Значение
Log Rank (Mantel-Cox)	0,195	1	0,659

Рис. 2. Сравнение выживаемости реципиентов сердца при трансплантации от доноров с гипертрофией левого желудочка $\geq 1,5$ см и без нее



Сводка обработки наблюдений

Донор ≥ 50 лет / донор < 50 лет 2/3	Итого N	N случаев	Цензурированные	
			N	Процент
2	209	55	154	73,7
3	489	104	385	78,7
Overall	698	159	539	77,2

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Степень свободы	Значение
Log Rank (Mantel-Cox)	7,537	1	0,006

Рис. 3. Сравнение выживаемости реципиентов сердца при трансплантации от доноров старше и младше 50 лет

- 8) трансмиссивный (прижизненный) атеросклероз коронарных артерий, потребовавший эндоваскулярной коррекции в ранние сроки после ТС (n = 74; 8,2%);
- 9) патология клапанного аппарата сердца, потребовавшая коррекции одновременно с ТС (n = 18; 8,0%): пластика митрального клапана (n = 13), пластика митрального и трикуспидального клапанов (n = 2), пластика трикуспидального клапана (n = 1), протезирование аортального клапана (n = 2);
- 10) прижизненный (документированный) сахарный диабет (n = 6; 0,6%).

ТС от доноров с расширенными критериями чаще выполняли реципиентам ($p < 0,05$): старшим по возрасту ($52,4 \pm 3,9$ против $43,7 \pm 4,1$ года); с ИБС (48% против 32%); нуждавшимся в неотложной ТС (статус 1A-B по UNOS, 73% против 43%); с предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения (47% против 25%). Выраженность предтрансплантационной органной дисфункции в соответствии со шкалой MELD-IX score была больше ($p < 0,05$) у реципиентов сердца при трансплантации от доноров с расширенными критериями ($14,8 \pm 2,1$ против $10,2 \pm 1,8$ балла). Прогнозируемый риск ТС от доноров с расширенными критериями в соответствии со шкалой Recipient and Donor Risk Score был выше ($p < 0,05$) как по причине факторов риска донора сердца ($2,1 \pm 0,6$ против $0,2 \pm 0,1$ балла), так и реципиента ($3,1 \pm 0,4$ против $2,1 \pm 0,6$ балла). Доноры с расширенными критериями были старше ($p < 0,05$; $46,9 \pm 13,7$ против $39,1 \pm 14,8$ года), и чаще ($p < 0,05$) причиной их смерти являлось нетравматическое повреждение головного мозга (91,1% против 33,5%). Балльная оценка факторов риска сердечного донора по шкале Eurotransplant Heart donor Score и по шкале RADIAL score была выше ($p < 0,05$) у доноров с расширенными критериями – соответственно $21,6 \pm 3,9$ против $11,5 \pm 4,3$ балла (Eurotransplant Heart donor Score) и $3,1 \pm 0,7$ против $2,5 \pm 0,6$ балла (RADIAL score).

ТС от доноров с расширенными критериями характеризовалась большей ($p < 0,05$) длительностью ишемии сердечного трансплантата (193 ± 49 против 165 ± 42 мин) и продолжительностью ИК (156 ± 39 против 127 ± 31 мин), периперационной кровопотерей (2415 ± 513 против 1342 ± 340 мл) и меньшей ($p < 0,05$) долей ранней послеоперационной активизации ($16,5\%$ против $38,6\%$). Частота возникновения ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшая применения механической поддержки кровообращения, была больше ($p < 0,05$) после ТС от доноров с расширенными критериями ($16,4\%$ против $8,5\%$). Продолжительность посттрансплантационного лечения в ОРИТ и в стационаре была больше ($p < 0,05$) после ТС от доноров с расширенными критериями – соответственно $7,1 \pm 5,1$ против $4,9 \pm 4,3$ дня и $36,4 \pm 4,7$ против $28,9 \pm 5,2$ дня. Госпитальная летальность после ТС от доноров с расширенными критериями была больше ($p < 0,05$; $12,8\%$ против $5,9\%$). При сравнительном анализе не было выявлено достоверного различия в госпитальной и отдаленной летальности при ТС от доноров с гипертрофией миокарда ЛЖ $\geq 1,5$ см и при ее отсутствии (рис. 2). Несмотря на то что выживаемость реципиентов после ТС от доноров 50 лет и старше была достоверно ниже по сравнению с результатами трансплантации от младших по возрасту доноров, уровень 5-летней выживаемости превысил 60% у данной категории реципиентов (рис. 3). Одновременно с увеличением количества ежегодно выполняемых ТС смертность потенциальных реципиентов сократилась ($p < 0,05$) за анализируемый 8-летний период с $18,3\%$ (2011 г.) до $2,7\%$ (2018 г.).

Заключение. Использование сердец от доноров с расширенными критериями является реальным методом увеличения объема выполняемых трансплантаций сердца и снижения смертности потенциальных реципиентов, включенных в лист ожидания. Результаты трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями определяются не только степенью субоптимальности донора сердца, но и тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Золотова Е.Н., Сибякина А.А.

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

Актуальность. Наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа у пациентов с терминальной застойной сердечной недостаточностью, нуждающихся в трансплантации сердца (ТС), считается фактором повышенного риска развития инфекционных, сердечно-сосудистых, почечных, неврологических и др. осложнений как в раннем, так и в отдаленном посттрансплантационных периодах.

Цель исследования: оценка влияния предсуществующего (дотрансплантационного) СД 2-го типа на ранние и отдаленные результаты ТС.

Материалы и методы. В 2011–2018 гг. выполнено 898 ОТТС, из них у 80 (8,9%) пациентов с предсуществующим СД 2-го типа. Средний возраст реципиентов на момент выполнения ТС составил $52,3 \pm 10,2$ года, ИМТ $28,4 \pm 4,3$ кг/м². Основным заболеванием, приведшим к развитию застойной сердечной недостаточности (СН) в группе с СД2 (n = 80), была ишемическая кардиомиопатия (n = 52; 65%). У 68 (85%) реципиентов была IIБ стадия хронической СН, и $3,1 \pm 0,4$ ФК по классификации NYHA; 20 (25%) реципиентам потребовалась механическая поддержка кровообращения на разных этапах ТС. У 44 (55%) из 80 реципиентов в дотрансплантационном периоде для коррекции нарушений углеводного обмена применяли пероральные сахароснижающие препараты, у 20 (25%) – инсулинотерапию, у 16 (20%) – диетотерапию. Всем реципиентам в посттрансплантационном периоде проводились коронароангиография и эндомиокардиальная биопсия миокарда в соответствии с рекомендациями ISHLT. Сравнительный анализ проводили с результатами ТС у реципиентов сердца без дотрансплантационного СД 2-го типа (n = 818).

Результаты. У реципиентов с предсуществующим СД 2-го типа в посттрансплантационном периоде были выше уровни билирубина ($84,3 \pm 10$ мкмоль/л, $p = 0,0011$), АЛТ ($282,6 \pm 1016$ Ед/л, $p = 0,1911$), АСТ (487 ± 1871 Ед/л, $p = 0,2129$), прокальцитонина ($14,1 \pm 21,3$ нг/мл, $p = 0,0004$), чем у реципиентов без предсуществующего СД 2-го типа. Потребность в заместительной почечной терапии в ранние сроки после ТС была выше у реципиентов с предсуществующим СД 2-го типа (51,4% против 27,8%, $p = 0,008$). По продолжительности постоперационной ИВЛ и лечения в условиях ОРИТ реципиенты с и без предтрансплантационного СД достоверно не различались – соответственно 25 ± 49 ч против 25 ± 54 ч ($p = 0,987$) и $8,9 \pm 6,2$ дня против $8,2 \pm 5,7$ дня ($p = 0,186$). Ведущим инфекционным осложнением у реципиентов с и без предтрансплантационного СД 2-го типа явилась пневмония, возникшая в большинстве наблюдений в 1-й год после ТС – соответственно 14,5% против 13,9% ($p = 0,515$). Частота возникновения клеточного отторжения разной степени выраженности (1R–2R) была многократно больше ($p < 0,05$) у реципиентов с предтрансплантационным СД 2-го типа – 51% (у 41 из 80) против 5,3% (у 43 из 818). Также у реципиентов с предтрансплантационным СД 2-го типа чаще развивалось антителообусловленное отторжение – соответственно 6,3% (у 5 из 80) против 2,0% (у 16 из 818). Госпитальная летальность в сравниваемых группах была сопоставимой и составила соответственно 7,5% (6 из 80) против 7,4% (50 из 812). Однолетняя выживаемость реципиентов с и без предтрансплантационного СД 2-го типа составила соответственно 77,5 и 83,6% ($p = 0,23$, $\chi^2 = 1,442$), трехлетняя выживаемость – соответственно 76,1 и 75,9% ($p = 0,877$, $\chi^2 = 0,024$).

Заключение. При тщательном отборе для включения в лист ожидания трансплантация сердца является эффективным методом лечения пациентов с терминальной застойной сердечной недостаточностью и сопутствующим СД 2-го типа. Непосредственные и отдаленные результаты трансплантации сердца у реципиентов с и без предтрансплантационного СД 2-го типа сопоставимы. Необходимо учитывать достоверно большую частоту развития острого отторжения сердечного трансплантата как по клеточному, так и гуморальному типу у реципиентов с предтрансплантационным СД 2-го типа.

ВЛИЯНИЕ ДОТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Золотова Е.Н., Сибякина А.А.

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

Актуальность. Наличие сахарного диабета (СД) у пациентов с терминальной застойной сердечной недостаточностью повышает риск выполнения трансплантации сердца (ТС) из-за наличия ассоциированного с диабетом поражения органов-мишеней, включая почки.

Цель: оценить влияние предтрансплантационной патологии почек у реципиентов сердца с предсуществующим СД 2-го типа на течение раннего посттрансплантационного периода.

Материалы и методы. В период с 2011-го по 2018 год выполнено 894 ТС, из них у 80 (8,9%) реципиентов с дотрансплантационным СД 2-го типа. Девять (11,3%) реципиентов с СД 2-го типа (8 мужчин и 1 женщина, возраст $54,4 \pm 8,9$ года), включенных в основную группу, имели предсуществующую патологию почек (ХБП 3-й ст. и более) без потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ). В контрольную группу включили 71 реципиента (66 мужчин и 5 женщин, возраст $52,6 \pm 9,4$ года) с дотрансплантационным СД 2-го типа без клинически значимых проявлений ХБП (2-я ст. и менее). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле СКД-EPI. У реципиентов основной и контрольной групп СКФ составила соответственно $55,4 \pm 15,0$ и $81,8 \pm 24,7$ мл/мин/м² ($p = 0,03$).

Результаты исследования и их обсуждение. Достоверного различия в продолжительности посттрансплантационного лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии пациентов контрольной группы ($n = 9$) и группы сравнения ($n = 71$) выявлено не было – соответственно 8 ± 7 суток против 9 ± 6 суток ($p = 0,66$). Все реципиенты ($n = 80$) в раннем посттрансплантационном периоде нуждались в инсулинотерапии методом постоянной внутривенной инфузии. Среднесуточная потребность (дозировка) и продолжительность внутривенного введения инсулина у реципиентов основной группы меньше – соответственно $45,8 \pm 16$ ед./день против $73,2 \pm 32,1$ ед./день ($p = 0,01$) и $1,2 \pm 0,6$ дня против $3,3 \pm 2,5$ дня ($p = 0,01$), что связали с уменьшением элиминации инсулина в условиях более значимого поражения почек. Наибольшие проявления дисфункции почек у реципиентов основной и контрольной групп выявили на 3-и сутки после трансплантации при отсутствии достоверных различий в уровнях креатинина и мочевины у реципиентов обеих групп: $127 \pm 22,5$ мкмоль/л против 126 ± 54 мкмоль/л ($p = 0,90$) и $16,4 \pm 5,1$ ммоль/л против $13,4 \pm 4,9$ ммоль/л ($p = 0,09$). СКФ была ниже у реципиентов основной группы – соответственно $48,5 \pm 13,7$ против $67 \pm 28,8$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,06$). По потребности в ЗПТ между реципиентами обеих групп различия не было – соответственно 66,7% (6 из 9) против 52,1% (37 из 71) ($p = 0,6$). На момент выписки из стационара по уровням креатинина, мочевины и СКФ реципиенты обеих групп не различались – соответственно $77,9 \pm 16,1$ против $93,3 \pm 26,4$ мкмоль/л ($p = 0,09$), $9,5 \pm 1,6$ против $10,06 \pm 4,5$ ммоль/л ($p = 0,70$), $98,3 \pm 14,2$ против $81,8 \pm 23,5$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,06$). У реципиентов основной группы величина СКФ возросла ($p = 0,0001$) на 77,4% по сравнению с предтрансплантационным периодом, что, возможно, связано с улучшением системной гемодинамики на фоне удовлетворительной насосной функции сердечного трансплантата.

Выводы. Собственный опыт демонстрирует результативность выполнения ТС у реципиентов с предсуществующим СД 2-го типа и сопутствующим нарушением функции почек (ХБП 3-й ст. и более). ТС сопровождается значимым увеличением СКФ у реципиентов с предсуществующим СД 2-го типа в ранние сроки после трансплантации.

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА

Чернявский А.М., Фомичев А.В., Доронин Д.В., Альсов С.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

Критический дефицит донорских органов приводит к более активному взаимодействию центров трансплантации с отдаленными донорскими базами. Особенно это актуально для трансплантации сердца, когда длительная ишемия миокарда вызывает дисфункцию пересаженного сердца. Несмотря на высокий риск дисфункции трансплантата после дистанционных изъятий с длительной ишемией миокарда, недостаток донорских органов заставляет возвращаться к этому вопросу.

Материалы и методы. Проанализированы данные 50 ортотопических трансплантаций сердца, выполненных в клинике Мешалкина в период с 2013 г. по настоящее время. Проведено сравнение непосредственных результатов трансплантации сердца с холодовой ишемией трансплантата менее 5 часов (изъятие в пределах г. Новосибирска – I группа, 25 человек) и трансплантации сердца с использованием дистанционного изъятия с холодовой ишемией более 5 часов – II группа, 25 человек. Минимальное расстояние между центром трансплантации и донорской базой – около 250 км (г. Барнаул), максимальное – около 850 км (г. Красноярск). Средний возраст донора составил – $37,96 \pm 3,5$ года.

Результаты. Среднее время холодовой ишемии трансплантата в I группе – $230,7 \pm 17,6$ минуты (максимально – 300 минут), в группе дистанционного изъятия – $387,4 \pm 23,4$ минуты (максимальное – 560 минут). Длительность инотропной поддержки в I группе была достоверно меньше, чем во II – $36,3 \pm 3,3$ часа и $96,4 \pm 12,1$ часа соответственно. Обращает на себя внимание снижение сократительной способности миокарда трансплантата в первые сутки после операции во II группе: фракция выброса левого желудочка – $41,7 \pm 3,2\%$, с постепенным восстановлением до нормальных значений к 5–7-м суткам после операции – $54,5 \pm 5,1\%$. Правожелудочковая недостаточность в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у 3 пациентов из I группы, у 5 пациентов из II группы. Вследствие первичной дисфункции трансплантата умер один пациент из I группы, один пациент погиб вследствие причин, не связанных с функцией трансплантата. Во II группе летальность на госпитальном этапе составила 3 человека, во всех случаях смерть не была связана с первичной дисфункцией трансплантата. Кумулятивная доля выживших через месяц после операции составила 94% в группе короткой ишемии, 88% в группе длительной холодовой ишемии ($p = 0,55$ Log-Rank Test; $p = 0,27$, Cox's F-Test).

Заключение. Небольшой опыт использования донорских сердец с длительной ишемией миокарда не позволяет сделать окончательных выводов, однако первые результаты показали, что использование сердец с длительной холодовой ишемией не сопровождается значительным ухудшением насосной функции пересаженного сердца и выживаемости в раннем послеоперационном периоде.

ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Федотов П.А., Симоненко М.А., Костомаров А.Н., Сазонова Ю.В., Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель: изучить клинические различия пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), вошедших в лист ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) в НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с января 2010-го по апрель 2019 г., и оценить их выживаемость.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка базы данных ЛОТС ($n = 224$, возраст от 10 до 67 лет). Из анализа были исключены 15 пациентов, продолжающих ожидать трансплантацию сердца (ТС): 9 отказались от ТС после включения в ЛОТС и 6 были выведены из ЛОТС в связи с появлением противопоказаний к ТС. В исследование были включены 194 пациента, разделенные на 2 группы: группа 1 – выжившие в ЛОТС ($n = 147$: 123 – проведена ТС, 24 – с улучшением ХСН), и группа 2 – умершие за время пребывания в ЛОТС ($n = 47$). Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Между двумя группами различий не было выявлено по возрасту, полу, антропометрическим данным, показателям ЭхоКГ (ФВлж по Simpson, КДОлж) и катетеризации правых камер сердца (среднее давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление) ($p > 0,05$). Показатель TAPSE был ниже во 2-й группе ($1,5 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,3$ соответственно, $p = 0,004$). Частота ИБС была выше у больных в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: 46% ($n = 67$) и 28% ($n = 13$) соответственно, $p = 0,04$. У больных из 2-й группы чаще развивались инфекционные осложнения во время нахождения в ЛОТС: 15% ($n = 7$) и 3% ($n = 5$) соответственно, $p = 0,009$, чаще была диагностирована ТЭЛА в анамнезе: 47% ($n = 22$) и 27% ($n = 40$) соответственно, $p = 0,019$, и ХСН была на уровне IV ФК (56% ($n = 26$) и 21% ($n = 31$), $p = 0,00001$). Число пациентов с классом UNOS 1B было больше во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ($p = 0,0001$). По результатам многофакторного анализа были выявлены следующие факторы риска: UNOS при включении ($p = 0,016$), ТЭЛА в анамнезе ($p = 0,024$), инфекционные осложнения в период ЛОТС ($p = 0,041$) и ХСН IV ф.к. ($p = 0,049$). Длительность нахождения в ЛОТС в группе умерших пациентов по сравнению с выжившими была меньше: 44 (диапазон 15–121) и 114 (диапазон 37–210) дней, $p = 0,008$. С 2010–2011 гг. частота применения хирургических методов лечения ХСН (имплантации ИКД или CRT-D, механической поддержки кровообращения – МПК) возросла с 20 до 55% в 2012–2014 гг. ($p = 0,001$) и сохранялась на этом уровне в последующие годы. При тяжелой декомпенсации ХСН выживаемость зависела от выполнения urgentной имплантации МПК или ТС ($p < 0,0001$). В период с 2010–2011 гг. по 2016–2019 гг. смертность больных в ЛОТС снизилась в 3 раза – с 36 до 12% ($p = 0,007$).

Выводы. В период с 2010–2011 гг. по 2016–2019 гг. смертность больных в ЛОТС снизилась в 3 раза и составила 12%. Факторами риска смертности в ЛОТС являются UNOS 1B, наличие ТЭЛА в анамнезе и развитие инфекционных осложнений во время нахождения в ЛОТС. При тяжелой декомпенсации ХСН выживаемость зависела от выполнения urgentной имплантации аппарата МПК или ТС.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Симоненко М.А., Николаев Г.В., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Васильева Л.А., Моносова К.И., Рубинчик В.Е., Ситникова М.Ю., Гордеев М.Л., Карпенко М.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Инфекционные осложнения (ИО) являются одной из ведущих причин смертности после трансплантации сердца (ТС), особенно в раннем послеоперационном периоде.

Цель: оценить частоту развития и факторы риска ИО в течение 30 дней после ТС.

Материалы и методы. С января 2010-го по декабрь 2018 г. было выполнено 112 ортотопических ТС (ср. возраст – 47 ± 14 лет; 82 мужчины), из них 12% ($n = 13$) пациентов был имплантирован «мост» к ТС: система экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО; $n = 6$), Berlin Heart «EXCOR» ($n = 8$). Большинство больных ожидали ТС в стационаре: 70,5% ($n = 79$) и 29,5% ($n = 33$), $p = 0,078$, из них девять находились в отделении реанимации (ОР). После ТС иммуносупрессивная терапия была представлена ингибиторами кальциневрина, микофеноловой кислотой и стероидами. В качестве индукции был применен базиликсимаб (82%, $n = 92$) или антитимоцитарный глобулин (18%, $n = 20$). Всем пациентам проводилась профилактика ИО (интраоперационно, до 3 суток): цефуроксим (86%, $n = 96$), ванкомицин (7%, $n = 8$), амоксициллин с клавулоновой кислотой (4%, $n = 5$), меропенем (3%, $n = 3$). Мы оценили ретроспективно результаты в раннем периоде после ТС (до 30 дней): частоту развития ИО, тактику лечения и факторы риска развития ИО.

Результаты. У большинства пациентов (58%, $n = 65$) развились ИО в раннем периоде после ТС, из них бактериального генеза – 89% ($n = 58$). Общее количество ИО составило 83 случая: инфекции дыхательных путей (пневмонии – 28%, $n = 23$; бронхиты – 25%, $n = 21$), инфекции мочеполовой системы (24%, $n = 20$), кандидоз ротовой полости (12%, $n = 10$), инфекции ЛОР-органов (6%, $n = 5$) и другие (орхоэпидидимит, эндоцервицит, катетерассоциированная инфекция). В срок до 30 дней после ТС умерло 9 пациентов, тяжесть состояния которых была обусловлена правожелудочковой сердечной недостаточностью и развитием ИО после ТС. Частота развития ИО была выше у больных мужского пола ($p = 0,034$), курящих ($p = 0,041$) и с ХОБЛ ($p = 0,030$). Выявлены корреляции между развитием бактериальных инфекций и применением базиликсимаба в качестве индукции ($r = 0,445$; $p < 0,001$), цефуроксима ($r = 0,371$; $p = 0,003$) и ванкомицина ($r = -0,434$; $p = 0,003$) в качестве профилактики ИО; прямые корреляции между развитием пневмонии после ТС и временем нахождения на ИВЛ ($r = 0,547$; $p < 0,001$), имплантацией ЭКМО после ТС ($r = 0,417$; $p < 0,001$) и длительностью пребывания в ОР ($r = 0,527$; $p = 0,001$); прямые корреляции между развитием грибковых инфекций и временем нахождения на ИВЛ ($r = 0,378$; $p = 0,002$), получением инотропной поддержки ($r = 0,331$; $p = 0,008$) и длительностью пребывания в ОР ($r = 0,337$; $p = 0,006$).

Вывод. После ТС у 58% пациентов развиваются ИО, из них 89% – бактериальные. Высокая частота развития ИО была выявлена у больных мужского пола, курящих и с ХОБЛ. Длительное нахождение на ИВЛ и пребывание в ОР ассоциированы с большей частотой пневмонии и грибковых инфекций.

РЕТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА КАК ЭФФЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА. ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Готье С.В.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Саитгареев Р.Ш.¹, Акопов Г.А.¹, Закирьянов А.Р.¹, Анискевич Г.В.¹, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Гольц А.М.¹, Колоскова Н.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цель работы: сравнительная оценка результатов первичных и повторных ортотопических трансплантаций сердца и основанная на ней демонстрация клинической эффективности ретрансплантации сердца (РеТС) как стратегии лечения терминальной дисфункции сердечного трансплантата в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Вопросы, связанные с ретрансплантацией сердца, являются актуальными и активно обсуждаются в международном трансплантационном сообществе. Ежегодно в мире выполняется около 5000 трансплантаций сердца. В связи с этим также увеличивается и количество реципиентов, которым требуется РеТС. По данным зарубежных регистров, за 2017 год процент пациентов, которым выполняется РеТС, составляет 2,9% от общего количества ежегодно выполняемых трансплантаций. Причинами, ведущими к терминальной дисфункции сердечного трансплантата, в большинстве случаев являются болезнь коронарных артерий пересаженного сердца без возможности эндоваскулярной коррекции, хроническое отторжение трансплантата и первичная дисфункция пересаженного сердца. Исследование посвящено изучению ранней и отдаленной выживаемости, а также факторам риска смертности после РеТС.

Материал и методы. В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнено более 1200 трансплантаций сердца, включая 37 РеТС, из них одна – реретрансплантация. Особенностью пациентов, подвергшихся повторной трансплантации, была значительно более выраженная тяжесть состояния перед РеТС, чем перед первичной трансплантацией. У 24 реципиентов перед РеТС осуществлялась экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) в связи с выраженной декомпенсацией насосной функции трансплантата. Характеристики доноров были практически идентичными как в группе первичных, так и в группе повторных трансплантаций. Время ишемии трансплантата в группе РеТС было больше в связи с повторным характером вмешательства. Все реципиенты во время операции получали стандартную индукционную иммуносупрессивную терапию: базиликсимаб 40 мг, метилпреднизолон 1000 мг. У 17 пациентов в связи с относительной нестабильностью функции трансплантата была пролонгирована работа ЭКМО в протективном режиме от 2 до 5 дней после РеТС.

Результаты. Госпитальная летальность составила 18,9%, что, как мы считаем, связано с крайне выраженной исходной тяжестью состояния пациентов, обусловленной терминальной стадией дисфункции первичного сердечного трансплантата, а также травматичностью и агрессивностью РеТС как хирургической процедуры. Все пациенты после РеТС получали базовую иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофенолаты, метилпреднизолон. Антителообусловленное отторжение отмечалось после РеТС у 5 пациентов, у 7 пациентов отмечалось острое клеточное отторжение, требовавшее проведения пульсгормональной терапии, болезнь коронарных артерий второго трансплантата была выявлена у 1 пациента. К настоящему времени в Центре наблюдается 24 пациента после РеТС, максимальный срок наблюдения превысил 9,5 года.

Заключение. На основании собственного опыта мы можем утверждать, что ReTS сердца как стратегия лечения терминальной стадии дисфункции сердечного трансплантата в отношении отдаленной скорректированной выживаемости реципиентов сравнима с результатами первичной трансплантации. Высокие риски летальности в первый месяц обусловлены крайне тяжелым предтрансплантационным статусом реципиентов, а также сложностью и травматичностью вмешательства. Однако, на наш взгляд, эти риски оправданы абсолютной безальтернативностью выполнения ретрансплантации.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КЛАПАННОГО АППАРАТА И МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ НА ДОНОРСКОМ СЕРДЦЕ

Акопов Г.А., Иванов А.С., Луговский М.К., Погосян А.М.

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

Введение. Несмотря на лекарственную терапию терминальной сердечной недостаточности (ТСН) и внедрение систем длительной механической поддержки кровообращения (МПК), смертность от данного заболевания остается высокой. Трансплантация сердца (ТС) остается «золотым стандартом» в лечении ТСН. Одним из решений проблемы острой нехватки донорских органов со стандартными критериями является ТС от «субоптимальных» доноров с патологией клапанного аппарата и магистральных сосудов.

Цель исследования: оценка непосредственных результатов реконструкции клапанного аппарата и магистральных сосудов донорского сердца до его трансплантации.

Материалы и методы. В анализ включены 24 реципиента – 17 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 16 до 64 ($47,5 \pm 11,4$) лет, которым выполнили ТС от доноров с различными изменениями магистральных сосудов и клапанов сердца, такими как аневризма восходящего отдела аорты с недостаточностью аортального клапана ($n = 2$), двустворчатый аортальный клапан (АК) со стенозом ($n = 1$), комбинированный порок АК ($n = 2$), недостаточность митрального клапана (МК) $n = 17$, комбинированный порок МК ($n = 1$), стеноз МК ($n = 1$). Экстренность выполнения ТС была обусловлена нестабильным состоянием пациентов и соответствовала 1А-В статусу UNOS; 6 реципиентов находились на механической поддержке кровообращения методом экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в предтрансплантационном периоде.

Результаты исследования. Для ТС использовали сердца от доноров (14 мужчин и 10 женщин, возраст от 27 до 63 ($48,8 \pm 7,6$) лет), причиной смерти которых явились травматические повреждения головного мозга у 5, геморрагические и ишемические инсульты у 15 и 4 доноров соответственно. Один донор перенес сердечно-легочную реанимацию. За время «кондиционирования» проводилась симпатомиметическая терапия – норадреналин $253,4 \pm 105,9$ нг/кг/мин и допамин $4,2 \pm 1,4$ мг/кг/мин без использования кардио- и вазопрессорных препаратов ($n = 1$). Лабораторные показатели анализов крови всех сердечных доноров были компенсированы. В процессе ТС на донорском сердце были выполнены следующие вмешательства: супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты протезом ($n = 2$), протезирование АК механическим клапаном ($n = 2$), протезирование МК механическим клапаном ($n = 2$), аннулопластика МК опорным кольцом ($n = 4$), аннулопластика МК опорным кольцом и ушивание расщепления задней митральной створки (ЗМС) и передней митральной створки (ПМС, $n = 1$), аннулопластика МК опорным кольцом в сочетании с пластикой створок МК по Альфиери, аннулопластика МК опорным кольцом с протезированием хорд ($n = 3$), аннулопластика МК опорным кольцом с протезированием хорд, ушивание расщепления (ЗМС, $n = 1$), аннулопластика МК опорным кольцом с протезированием хорд, ушивание расщепления ЗМС и пластика трикуспидального клапана (ТК) по Бойду, аннулопластика МК опорным кольцом и аннулопластика ТК опорным кольцом ($n = 4$), аннулопластика МК опорным кольцом и пластика ТК по Де Вега и Бойду ($n = 2$), аннулопластика МК опорным кольцом с протезированием хорд и протезирование АК механическим протезом. Продолжительность ишемии миокарда сердечного трансплантата составила $195,1 \pm 40$ мин, ИК – $131 \pm 30,9$ мин.

У 5 из 6 реципиентов, исходно находившихся на ЭКМО до ТС, после ТС из-за ранней дисфункции сердечного трансплантата продолжили применение ЭКМО периферическим методом подключения, 1 реципиент из 6 в связи с удовлетворительной функцией сердечного трансплантата был отключен от системы ЭКМО. Помимо данных пациентов, 3 реципиентам в посттрансплантационном периоде потребовалась ЭКМО с центральным методом подключения. В последующем,

в связи с необратимой дисфункцией сердечного трансплантата, этим 3 реципиентам была выполнена повторная ТС.

Общая продолжительность ЭЖМО в среднем составила $4,5 \pm 2,6$ суток. Ранний послеоперационный период у 5 реципиентов сопровождался почечной дисфункцией, что потребовало применения заместительной почечной терапии. Антителообусловленное отторжение после ТС было выявлено у 5 реципиентов, в связи с чем проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии. Самое частое осложнение послеоперационного периода – гидроторакс, наблюдавшийся у 11 реципиентов. Госпитальная летальность после ТС составила 12,5% (3 из 24 реципиентов), 21 (87,5%) реципиент сердца был выписан из стационара. По результатам исследования аутопсийного материала, смерть двух пациентов наступила в связи с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Смерть третьего реципиента наступила в связи с полиорганной недостаточностью.

Заключение. Собственный опыт показывает удовлетворительные непосредственные результаты успешной ТС от «субоптимальных» доноров с патологией клапанного аппарата сердца и магистральных сосудов реципиентам, находящимся в ургентном листе ожидания.

ТРУДОСПОСОБНОСТЬ РЕЦИПИЕНТОВ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

Готье С.В.^{1, 2}, Захаревич В.М.^{1, 2}, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Колоскова Н.Н.¹, Попцов В.Н.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Захаревич Н.Ю.¹, Гольц А.М.¹, Закирьянов А.Р.¹, Ахмадзай Р.Л.¹, Поздняков О.А.¹, Кирьяков К.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии, Москва

Трансплантация сердца – общепризнанный радикальный метод лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью. К настоящему времени изучение качества жизни приобретает новую ценность, становясь важным инструментом оценки результатов операции, уровня последующей реабилитации и эффективности посттрансплантационной терапии. Важным является не только продолжительность жизни пациентов с пересаженным сердцем, но и ее качество, позволяющее адекватно физически функционировать и трудиться, а термин «трудоспособность» становится одним из наиболее важных социальных критериев эффективности реабилитации исходно крайне тяжелой категории больных.

Цель работы: оценка возможностей реабилитации физических и психоэмоциональных показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца до уровня, необходимого для выполнения трудовой деятельности.

Материал и методы. В исследование было включено 150 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, которым с января 2009 г. по март 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была выполнена трансплантация сердца. Средний возраст реципиентов сердца составил $48,76 \pm 11,20$ года (от 19 до 74 лет), мужчин было 132 (88,00%), женщин – 18 (12,00%). Причиной сердечной недостаточности в 109 (72,67%) случаях явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 41 (27,33%) – постинфарктная систолическая дисфункция левого желудочка. Наряду с интерпретацией показателей инструментальных методов обследования проводилась оценка качества жизни с помощью опросника «SF-36» (Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form heart surgery).

Результаты. Наилучшие показатели качества жизни были достигнуты в группе наиболее молодых пациентов, в возрасте от 18 до 34 лет. Уровни физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, а также ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, уже через один месяц после операции достоверно превышают аналогичные показатели реципиентов старшей возрастной группы от 55 до 74 лет ($p = 0,02$, $p = 0,04$ и $p = 0,04$ соответственно). Среди пациентов, перенесших трансплантацию сердца более года назад, в те сроки, когда показатели качества жизни в посттрансплантационном периоде достигали наилучших показателей, трудящихся пациентов было 41 (27,33%). Наибольший процент работающих реципиентов сердца оказался в возрастных группах от 18 до 34 лет и от 35 до 44 лет, 47,05 и 58,06% соответственно. Далее следовали реципиенты возрастной группы от 45 до 54 лет – 27,91%, и от 55 до 74 лет – 5,08%. Большая часть работающих реципиентов оказались в возрастной группе от 18 до 44 лет – 26 пациентов (63,41% от всех работающих реципиентов и 17,33% от общей группы реципиентов). Такое распределение трудящихся по возрастным группам объясняется наилучшими показателями компонентов качества жизни у молодых реципиентов, достоверно превосходящими аналогичные показатели в старших возрастных группах.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали, что трансплантация сердца больным застойной сердечной недостаточностью является радикальным методом восстановления качества жизни, позволяющим вернуть к работе значительную часть реципиентов в возрастных группах от 18 до 44 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРОВ РААС НА ПРОГНОЗ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Качанова Ю.В.¹, Кван В.С.¹, Колоскова Н.Н.¹, Никитина Е.А.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Несмотря на имеющиеся достижения, долгосрочная выживаемость реципиентов сердца все еще нуждается в улучшении. Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может быть обусловлена денервацией пересаженного сердца и иммуносупрессивной терапии у реципиентов сердца. Было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) обладают позитивным эффектом у пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью (СН) и диабетической нефропатией.

Целью исследования было оценить влияние иАПФ и БРА на прогноз и ремоделирование трансплантата у реципиентов сердца.

Методы. В период с января 2012-го по декабрь 2016 г. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова перенесли операцию по пересадке сердца четыреста девяносто шесть пациентов с критической сердечной недостаточностью, что составило 57,9% от всех операций по пересадке сердца, выполненных в стране за этот период. Все пациенты старше 18 лет, которые выжили 30 дней после операции без известных противопоказаний, были последовательно включены в исследование. Использовался нерандомизированный контролируемый дизайн исследования. Конечные точки исследования включали смерть от любой причины и ретрансплантацию вследствие дисфункции трансплантата сердца.

Результаты. В исследовании приняли участие 385 реципиентов сердца (средний возраст $46,3 \pm 2,3$ года, 51 женщина и 334 мужчины). Через тридцать дней после ТС ингибитор РААС был назначен 141 реципиенту. Пациенты, получавшие иАПФ или БРА, имели значительно лучшую выживаемость, чем контрольная группа (лог-ранг $p = 0,045$) в течение периода наблюдения $1856,5 \pm 68,3$ дня.

Многофакторный анализ выявил другие факторы, связанные с риском смерти или необратимой недостаточности трансплантата: возраст реципиента <37 лет, возраст донора >44 лет, время пережатия аорты >117 минут, периоперационное ЭКМО >3 дней, острая почечная недостаточность, требующая диализа в течение первых 30 дней после операции, размер правого предсердия, митральная регургитация 2+, трикуспидальная регургитация 1+, толщина задней стенки трансплантата (PWT) >12 мм и конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ). При корректировке на использование ингибиторов РААС только возраст донора и ранняя почечная недостаточность оставались значительными. КДО ЛЖ не изменился с течением времени в обеих группах, тогда как ЛЖ трансплантата в контрольной группе значительно увеличился – с $12,3 \pm 0,3$ до $13,5 \pm 0,5$ мм ($p < 0,05$).

Заключение. Реципиенты сердца, которые получали ингибиторы РААС, имели лучшую выживаемость и меньшую прогрессию гипертрофии ЛЖ, что может быть связано с положительным влиянием приема иАПФ и БРА после трансплантации сердца.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРОНОЛАКТОНА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Кван В.С.¹, Качанова Ю.В.¹, Колоскова Н.Н.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Введение. Улучшение отдаленного прогноза у реципиентов сердца является важной проблемой современной клинической медицины. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов, в частности спиронолактон, эффективно улучшают прогноз у больных сердечной недостаточностью, артериальной гипертонией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель. Исследование выполнено с целью изучить связь приема спиронолактона с выживаемостью без нежелательных событий у реципиентов сердца.

Методы исследования. В исследование последовательно включались все реципиенты, которым в период с января 2013-го по апрель 2016 года была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И.Шумакова. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, случайным образом включались в основную или контрольную группу (рандомизация методом конвертов, 1:4). Критерии включения: выживание в течение 14 дней после ОТТС, отсутствие тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² или уровни креатинина в крови ≥ 220 мкмоль/л), гипокалиемии (>5 ммоль/л) или иных противопоказаний к приему спиронолактона. Все реципиенты сердца получали комбинированную иммуносупрессивную терапию и все прочие необходимые лекарственные средства. Пациентам основной группы назначался дополнительно спиронолактон (12,5–25 мг/сут однократно). В качестве первичной конечной точки учитывались смерть от всех причин и повторная трансплантация сердца вне зависимости от причины.

Результаты. Из 478 прооперированных больных критериям включения в исследование отвечали 398 реципиентов сердца (средний возраст $45,7 \pm 2,4$ года), 53 – женского и 345 мужского пола. Восемьдесят реципиентам, включенным в основную группу, был назначен спиронолактон, 318 включены в группу сравнения. Средний период наблюдения составил $728,9 \pm 52,7$ (95% ДИ = 573,3–1095,0). У 9 (11,3%) реципиентов из основной группы и 19 (5,9%) из группы сравнения в период наблюдения развилась тяжелая почечная недостаточность и/или гиперкалиемия (достоверность различий между группами $p = 0,09$), в связи с чем они были исключены из исследования и учитывались при анализе выживаемости. Назначение спиронолактона сопровождалось достоверным повышением уровней креатинина и калия в крови, однако достоверных отличий в уровнях такролимуса, а также частоте эпизодов отторжения сердечного трансплантата или иных суррогатных клинических показателей между основной и контрольной группами не выявлено. Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий показал лучший отдаленный прогноз среди реципиентов сердца, которым был назначен спиронолактон (log-rank $p = 0,044$).

Заключение. У реципиентов сердца, переживших 14 суток после операции трансплантации и не имеющих признаков почечной недостаточности или гиперкалиемии, назначение спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сут сопровождается улучшением выживаемости без нежелательных событий.

РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Чернявский А.М., Доронин Д.В., Фомичев А.В., Альсов С.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) является серьезным осложнением после трансплантации сердца, так как его развитие может способствовать увеличению риска кардиоваскулярных событий, развитию инфекционных осложнений и отторжению трансплантата. Кроме генетических факторов и избыточной массы тела возникновению ПТСД может способствовать проводимая иммуносупрессивная терапия. Предлагаются вниманию результаты лечения и наблюдения в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина пациентов с ПТСД.

Материалы и методы. За период с 2007 г. по настоящее время в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России было выполнено 79 ортотопических трансплантаций сердца (ТС) у больных с терминальной сердечной недостаточностью. Причиной сердечной недостаточности в 51 случае (64%) явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 28 случаях (35%) – тяжелая постинфарктная сердечная недостаточность. Среди реципиентов было 65 (82%) мужчин и 14 (18%) женщин в возрасте от 13 до 61 года, средний возраст составил 42 ± 11 лет. Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца: КДО ЛЖ 264 ± 114 мл; КСО 217 ± 103 мл; и систолическую дисфункцию ЛЖ – ФВ ЛЖ $18 \pm 7\%$.

У 4 реципиентов сердца (5%) отмечался сахарный диабет 2-го типа до ТС, а у остальных пациентов нарушения обмена глюкозы до ТС не выявлялись. После ТС больные получали трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии, включающую: ингибитор кальциневрина, микофенолат и кортикостероид. Концентрация такролимуса С0 поддерживалась на уровне 10–12 нг/мл в течение первого года, а далее на уровне 5–8 нг/мл при отсутствии эпизодов отторжения трансплантата. Период наблюдения за пациентами составил от 1 месяца до 12 лет.

Результаты. У 10 пациентов (12,6%) уже на ранних сроках после ТС обнаружили выраженные нарушения обмена глюкозы, требующие медикаментозной коррекции, причем у 2 из них терапия пероральными сахароснижающими препаратами оказалась недостаточной и потребовалась инсулинотерапия для адекватной коррекции гликемии, а у остальных реципиентов (82%) уровень гликемии сохраняется стабильным, несмотря на длительный прием иммуносупрессивных препаратов.

При анализе данных выявлено, что основным отличием группы пациентов с развившимся ПТСД является избыточная масса тела. Так, ИМТ у реципиентов с ПТСД составил $28,5 \pm 3,9$, а у реципиентов без диабета – $24,7 \pm 4,3$. Имеется вероятность, что у части пациентов нарушения обмена глюкозы оказались не распознанными до выполненной трансплантации сердца.

Выводы. Своевременное выявление и эффективное лечение ПТСД может способствовать снижению количества посттрансплантационных осложнений и увеличению выживаемости реципиентов сердца. Для снижения риска развития ПТСД важной является нормализация массы тела реципиентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*Спиридонов С.В.¹, Островский Ю.П.¹, Валентюкевич А.В.¹, Рачок Л.В.¹,
Третьяков Д.С.²*

¹ РНПЦ «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,
Республика Беларусь

Актуальность. Трансплантация сердца (ТС) остается золотым стандартом в лечении пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, однако ассоциирована со значительным риском послеоперационных осложнений. Важная роль отводится факторам риска неблагоприятного исхода ТС, знание которых позволит проводить более тщательный отбор реципиентов.

Цель: оценить результаты трансплантации сердца в РНПЦ «Кардиология» за 9-летний период.

Материалы и методы. В исследование вошли 313 пациентов, прооперированных в РНПЦ «Кардиология» с 2009-го по 2018 г. При анализе результатов учитывались анамнестические, до- и послеоперационные параметры. Использовались следующие виды анализа: тест Манна–Уитни, хи-квадрат, кривые Каплана–Майера, Log-Rank-тест.

Результаты. 9-летняя выживаемость составила 73,7%, госпитальная летальность – 9,69%. Среди причин, обуславливающих госпитальную летальность, на первое место выходят инфекционные осложнения (41,4%). В период 1–3 года лидирующую позицию в структуре летальности занимает острое отторжение трансплантата (28,6%). Анализ выживаемости в динамике показал, что в 2014–2018 гг. произошло улучшение результатов – в основном за счет увеличения выживаемости в долгосрочном периоде. 5-летняя выживаемость составила 82,8% среди оперированных в 2014–2018 гг. и 74,5% – в 2009–2013 гг. ($p = 0,032$). Возраст реципиента старше 50 лет снижает 5-летнюю выживаемость на 10,3%; возраст донора не влияет на выживаемость, что может быть связано с тщательным отбором доноров. При исследовании разнополю трансплантации были выявлены различия в выживаемости реципиентов (самая низкая выживаемость – при трансплантации женского сердца мужчине), что может быть связано с гендер-зависимыми анатомическими и функциональными особенностями сердца. Не зарегистрировано достоверных различий в выживаемости в зависимости от использования «моста к трансплантации», однако при использовании экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) была самая низкая 1-летняя выживаемость – 66,7% (контроль – 74,7%). На основании унивариантного анализа установлено, что статистически значимыми предикторами неблагоприятного исхода являются: ишемическая этиология кардиомиопатии ($p = 0,011$), хроническая болезнь почек ($p = 0,019$), возраст реципиента >50 лет ($p = 0,001$), PAPs (систолическое давление в легочной артерии по данным ЭхоКГ) ≥ 40 ($p = 0,042$), PAPm (среднее давление в легочной артерии по данным ЭхоКГ) ≥ 33 ($p = 0,032$), КДО ПЖ >47 ($p = 0,008$), TAPSE ≤ 12 ($p = 0,046$), TAPSE/PAPs $\leq 0,32$ ($p = 0,041$).

Выводы. Полученные в настоящем исследовании статистически достоверные предикторы неблагоприятного исхода могут быть использованы для достижения лучших результатов трансплантации сердца.

КОРОНАРОАНГИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ТРАНСМИССИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Саховский С.А., Колоскова Н.Н., Изотов Д.А., Спирина Е.А., Гончарова А.Ю., Лучкин В.М., Миронков Б.Л.

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

Решение проблемы дефицита донорских органов путем расширения критериев их отбора определяет увеличение рисков трансмиссии атеросклеротического поражения коронарных артерий от донора к реципиенту сердца. В последнее время данное обстоятельство усугубляет частая встречаемость атеросклероза в более молодой популяции. Отсутствие возможности предтрансплантационной оценки коронарного русла заставляет решать проблему поражения коронарных артерий уже после трансплантации сердца. Актуальным остается выявление признаков, указывающих на вероятность наличия атеросклеротических процессов в коронарном русле донорского сердца.

Цель исследования: оценка частоты встречаемости и выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата, определяемого ангиографическим методом.

Материалы и методы. В течение первой недели после трансплантации сердца (медиана 6 дней; 3–42 дня) была выполнена коронароангиография 518 пациентам (мужчин – 466, женщин – 52) в возрасте от 10 до 72 лет (средний возраст $46,92 \pm 0,5$ года). Статус реципиентов в соответствии с критериями UNOS: UNOS 1A – 217 человек, UNOS 1B – 89 человек, UNOS 2 – 212 человек. В анализ включали следующие критерии: пол, возраст, причина смерти мозга донора.

Результаты. У 166 пациентов по данным ангиографии были выявлены признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, в 65 случаях поражение было гемодинамически значимым и требовало чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в ближайшее время после трансплантации сердца. В 352 случаях признаков атеросклероза не выявили (группа сравнения). У реципиентов в статусе UNOS 1A и 1B трансмиссию атеросклероза выявляли чаще, чем у реципиентов в статусе UNOS 2 (54 и 36% соответственно). Возраст доноров в группе трансмиссивного атеросклероза – $50,2 \pm 0,7$ года, а в группе сравнения – $41 \pm 0,6$ года ($p = 0,0005$). Диапазон возраста доноров в группах не различался и составил 18–66 лет для группы сравнения и 20–67 лет для группы трансмиссивного атеросклероза, но в подгруппе ЧКВ составлял 31–67 лет. Пол донора влияния на частоту трансмиссии коронарного атеросклероза не оказывал. Острое нарушение мозгового кровообращения как причина смерти мозга доноров наблюдалось в 76% случаев при ТАКАТ и 61% в группе сравнения.

Заключение. Установлена ассоциация вероятности трансмиссии коронарного атеросклероза от возрастных доноров и доноров с острым нарушением мозгового кровообращения. Реципиенты в статусе UNOS 1A и 1B чаще получали сердца от доноров с расширенными критериями отбора.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА С ТРАНСМИССИВНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

*Саховский С.А., Колоскова Н.Н., Изотов Д.А., Спирина Е.А., Гончарова А.Ю.,
Лучкин В.М., Миронков Б.Л.*

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

Введение. Единственным радикальным методом лечения хронической застойной сердечной недостаточности является трансплантация сердца (ТС). Одним из путей оптимизации дефицита донорских органов стало расширение критериев отбора доноров в пользу изъятия сердца у доноров старшего возраста, что привело к увеличению риска трансмиссии атеросклероза от доноров к реципиентам. Актуальным вопросом остается оценка прогноза выживаемости таких реципиентов после коррекции стенозирующего поражения коронарного русла.

Цель работы: оценить выживаемость реципиентов сердца с трансмиссивным атеросклерозом коронарных артерий трансплантата (ТАКАТ).

Материалы и методы. Выполнена оценка продолжительности жизни 518 реципиентов сердца, которым в течение первой недели после ТС выполняли коронарографию. При выявлении гемодинамически значимого поражения коронарных артерий выполняли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в плановом порядке. Возраст составлял от 10 до 72 лет ($46,92 \pm 0,5$ года), 90% составили мужчины. Выделены две группы: в 1-ю группу входили пациенты с признаками ТАКАТ, 2-я группа была контрольной (без ТАКАТ).

Результаты. Возраст реципиентов в группах с ТАКАТ и без ТАКАТ составлял $47,54 \pm 1,0$ и $46,64 \pm 0,64$ года соответственно. Возраст доноров был больше в группе 1 по сравнению группой 2 и составлял $50,2 \pm 0,7$ и $41 \pm 0,5$ года ($p = 0,0005$). Выживаемость в группах достоверно отличалась и составляла в группе с ТАКАТ $53,16 \pm 0,36$ месяца и в группе сравнения $58,25 \pm 1,17$ месяца ($p = 0,033$). Атеросклеротические изменения в коронарных артериях трансплантата от доноров, у которых причиной смерти мозга являлось нарушение мозгового кровообращения, встречались на 15% чаще, чем в группе сравнения.

Заключение. Наличие трансмиссивного атеросклероза в коронарном русле трансплантата оказывает некоторое негативное влияние на продолжительность жизни реципиентов. Риск ТАКАТ ассоциирован с возрастом донора и смертью мозга донора от сосудистых причин.

ПРИМЕНЕНИЕ РОТАЦИОННОЙ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ СКРИНИНГЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Саховский С.А., Кальченко Е.А., МIRONKOV Б.Л.

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

С целью выявления трансмиссии атеросклероза коронарных артерий от донора всем реципиентам сердца в течение первой недели после трансплантации выполняли коронарную ангиографию. Необходимость выполнения данного исследования обусловлена расширением критериев отбора доноров в связи с дефицитом донорских органов, а также с тенденцией развития атеросклероза коронарного русла в более молодом возрасте в современной популяции. В дальнейшем ангиографическое исследование коронарного русла выполняется ежегодно для выявления признаков болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Учитывая тяжелое состояние реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде и ежегодные ангиографические исследования, необходимо стремиться к уменьшению лучевой нагрузки на организм и снижению дозы используемых рентгеноконтрастных препаратов.

Целью исследования было оценить возможность применения ротационной коронарографии у пациентов с пересаженным сердцем.

Материалы и методы. В исследование было включено 43 пациента (89% – мужчины, 11% – женщины) в возрасте от 21 до 73 ($52,83 \pm 1,96$) лет, которым была выполнена ротационная коронароангиография, и методом случайной выборки подобрана группа сравнения из 43 пациентов, которым выполняли стандартную полипроекционную коронарную ангиографию с введением рентгеноконтрастных препаратов при видеорегистрации каждой проекции. Использовали водорастворимые йодсодержащие низкоосмолярные рентгеноконтрастные препараты. В 96% случаев использовали радиальный доступ. Если двух ротационных съемок было недостаточно для получения полной информации о состоянии коронарных артерий, выполняли дополнительные съемки в оптимальных проекциях.

Результаты. У одного пациента потребовался переход в полипроекционную коронарографию. У 36 пациентов отсутствовало гемодинамически значимое поражение коронарного русла. В 6 случаях было выявлено поражение одной из основных эпикардальных ветвей, в одном случае были поражены 2 сосуда. Доза рентгеновского облучения в основной группе составляла $56435 \pm 5721,18 \mu\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$, в группе сравнения – $72455,63 \pm 5434,17 \mu\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$. Количество контрастного вещества на одно ангиографическое исследование в основной группе составило $26,09 \pm 1,66$ мл, в группе сравнения – $65,7 \pm 15,7$ мл.

Заключение. Использование ротационной коронарной ангиографии у пациентов с трансплантированным сердцем позволяет снизить дозу рентгеноконтрастного препарата на 60% и на четверть снизить лучевую нагрузку на пациента и персонал.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНА АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С ПЕРЕСАЖЕННЫМ СЕРДЦЕМ

Саховский С.А., МIRONKOV Б.Л.

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

Современные достижения в трансплантации сердца позволяют значительно увеличить продолжительность жизни реципиентов. Однако в отдаленном периоде пациенты могут сталкиваться не только с отторжением трансплантата сердца и болезнью коронарных артерий пересаженного сердца, но и с приобретенной патологией клапанного аппарата. Хирургическая коррекция сопровождается большими рисками, что позволяет рассматривать эндоваскулярное протезирование как предпочтительный метод лечения. В мировой литературе встречаются единичные публикации по данной проблеме, в нашей стране это первое протезирование у данной категории пациентов. Представляем клинический случай транскатетерного протезирования аортального клапана у реципиента сердца.

Цель: оценка возможности применения метода транскатетерного протезирования аортального клапана у пациентов с трансплантированным сердцем.

Материалы и методы. Пациент мужского пола, 65 лет, с диагнозом «неревматическое поражение аортального клапана; комбинированный атеросклеротический аортальный порок с преобладанием стеноза». Наличие трансплантированного сердца от 15.08.2017 г. Операции: баллонная вазодилатация со стентированием ПКА (1 стент) от 30.08.2017 г. Фоновые: гипертоническая болезнь 2-й ст., АГ 2-й ст., риск 4; осложнение основного заболевания: ХСН IIА, ФК II. Сопутствующий: дислипидемия; хронический поверхностный гастрит, ремиссия. Желчекаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит, безболевая форма (Е 79.0). Гиперурикемия. Данные ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 85 уд/мин; блокада ПНПГ; нарушение внутрижелудочковой проводимости. ЭхоКГ Ао: фибр. кольцо – 2,0 см, ЛЖ (по «S-L»): КДО 111 мл; КСО 39 мл; УО 72 мл; ФИ 65%. Сократимость ЛЖ: гипокинезия базовых отделов нижней стенки, дискинезия МЖП. Аортальный клапан: кальциноз створок 2-й ст., пиковый градиент 92 мм рт. ст., средний градиент 60 мм рт. ст., регургитация до 2-й ст.; давление в ЛА (систолическое) – 37 мм рт. ст. Легочная гипертензия 1-й ст.

Результаты. Данному пациенту под ЭТН правым бедренным доступом в аортальную позицию был установлен эндоваскулярный протез CORE VALVE d – 29 мм, послеоперационное течение без осложнений, в первые сутки отмечалась гипертензия до 180/90 мм рт. ст. которая на 2-е сутки была скомпенсирована. Пациент выписан в стандартные сроки.

Заключение. Эндоваскулярное протезирование аортального клапана у реципиентов сердца может рассматриваться как предпочтительный метод коррекции аортального стеноза.

СВЯЗЬ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 В ПЛАЗМЕ КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА С НАЛИЧИЕМ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ФИБРОЗА МИОКАРДА ТРАНСПЛАНТАТА

Шевченко О.П.^{1, 2}, Улыбышева А.А.^{1, 3}, Можейко Н.П.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Стаханова Е.А.¹, Кван В.С.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Патологические процессы, протекающие в трансплантированном сердце, впоследствии могут приводить к разрастанию соединительной ткани – развитию фиброза миокарда. Объективным методом верификации патологии миокарда трансплантированного сердца является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), которая имеет все ограничения и риски инвазивных методов. Разработка малоинвазивных методов выявления осложнений в посттрансплантационном периоде – поиск новых биомаркеров – проводится с целью улучшения доклинической диагностики и увеличения продолжительности жизни реципиентов. На сегодняшний день одним из новых биомаркеров развития тяжести сердечной недостаточности (СН) и фиброза миокарда является галектин-3. Однако его роль при фиброзе трансплантированного сердца не изучена.

Цель: исследовать содержание галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца и определить потенциальную значимость уровня галектина-3 при фиброзе трансплантата.

Методы. Обследованы 124 пациента после ТС в возрасте от 16 до 71 года (48 ± 13), 106 мужчин и 18 женщин. У 67 пациентов причиной развившейся терминальной СН была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 57 – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Группой сравнения служили здоровые взрослые ($n = 10$), не отличающиеся по полу и возрасту. Выполнение ЭМБ у реципиентов сердца проводилось по протоколу при плановом клинико-лабораторном обследовании или по показаниям. При исследовании биоптата оценивали наличие признаков фибротических изменений трансплантата и вид фиброза (диффузный, очаговый и диффузно-очаговый фиброз). Концентрацию галектина-3 в плазме крови измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия).

Результаты. Медиана концентраций галектина-3 в плазме крови пациентов ($n = 80$), страдающих терминальной СН, составила 15,92 [11,80; 23,65] нг/мл и была выше ($p = 0,00$) в сравнении со здоровыми лицами.

Спустя месяц после траснплантации уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца ($n = 46$) составил 29,21 нг/мл [21,97; 37,44] и был достоверно выше, чем у пациентов до ТС ($p < 0,05$). На основании данных ЭМБ к концу первого месяца после ТС в 32 биоптатах были выявлены патологические изменения в миокарде – фиброз интерстиция. Медианы концентрации галектина-3 у реципиентов с фиброзом миокарда и без такового достоверно не различались (30,55 и 26,39 нг/ мл соответственно, $p = 0,86$).

К концу первого года после трансплантации уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов ($n = 107$) составил 18,71 нг/мл [13,14; 25,41]. В 64 биоптатах был обнаружен фиброз миокарда. Медианы концентраций галектина-3 у реципиентов с наличием фиброза миокарда 20,60 нг/мл [14,52; 26,29] и без такового 15,36 нг/мл [11,95; 22,42] были различны ($p = 0,05$).

Спустя 1–5 лет после ТС уровень галектина-3 у реципиентов ($n = 110$) составил 19,12 нг/мл [14,09; 26,03]. В 83 биоптатах был обнаружен фиброз миокарада. Медианы концентраций галек-

тина-3 в образцах с наличием фиброза миокарда 21,26 нг/мл [16,14; 26,29] и без такового 13,00 нг/мл [8,45; 19,69] были различны ($p = 0,00$).

Во всех биоптатах, где был обнаружен фиброз миокарда, проведена качественная оценка вида фиброза. К концу первого года в 64 биоптатах было обнаружено 16 биоптатов с диффузным фиброзом, 38 биоптатов с очаговым фиброзом и 10 – с диффузно-очаговым фиброзом. У пациентов с диффузно-очаговым фиброзом уровень галектина-3 был достоверно выше, чем у пациентов без фиброза (21,03 нг/мл [14, 80; 26,30], $p = 0,04$). Спустя 1–5 лет после ТС медианы концентраций галектина-3 отличалась от таковых у реципиентов без фиброза: при диффузном фиброзе (17,54 нг/мл [14,85; 26,81], $p = 0,01$; 18 биоптатов), при очаговом фиброзе (21,09 нг/мл [16,29; 25,97], $p = 0,00$; 50 биоптатов) и при диффузно-очаговом фиброзе (25,90 нг/мл [21,43; 33,30], $p = 0,00$; 15 биоптатов). Уровень галектина-3 был наиболее высоким у реципиентов с диффузно-очаговым фиброзом ($p = 0,02$, в сравнении с очаговым; $p = 0,04$ в сравнении с диффузным фиброзом).

Выводы. В плазме крови реципиентов сердца к концу первого года, а также спустя 1–5 лет после трансплантации, уровень галектина-3 выше у реципиентов с наличием гистологических признаков фиброза миокарда, выявленных на основании ЭМБ, чем у реципиентов без такового. Более высокие значения концентрации галектина-3 имели место у реципиентов с диффузно-очаговым фиброзом.

УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3 В ПЛАЗМЕ КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА КОРРЕЛИРУЕТ С КОЛИЧЕСТВОМ ПЕРЕНЕСЕННЫХ КРИЗОВ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Улыбышева А.А.^{1, 2}, Можейко Н.П.¹, Гичкун О.Е.^{1, 3}, Стаханова Е.А.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Шевченко О.П.^{1, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Галектин-3 является одним из предположительных биомаркеров сердечной недостаточности (СН) и риска развития фиброза миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако роль этого биомаркера при развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца не изучена.

Цель: исследовать влияние перенесенных кризов острого отторжения трансплантата на содержание галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.

Методы. Обследованы 107 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет (48 ± 13), из них 90 (84%) мужчин. У 57 пациентов причиной развившейся терминальной сердечной недостаточности была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 50 – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Группой сравнения служили здоровые взрослые ($n = 10$), не отличающиеся по полу и возрасту от основной группы. Концентрации галектина-3 в плазме крови измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия).

Результаты. Медиана концентраций галектина-3 в плазме крови пациентов, страдающих терминальной СН ($n = 80$), составила 15,92 нг/мл, интерквартильный размах [11,80; 23,65], и была достоверно выше, чем у здоровых лиц – 11,08 нг/мл [7,71; 14,47], $p = 0,00$. Спустя месяц после ТС уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов ($n = 46$) составил 29,21 нг/мл [21,97; 37,44] и оказался достоверно выше, чем у пациентов до ТС. К концу первого года после ТС у реципиентов ($n = 107$) уровень галектина-3 снизился до уровня, определяемого до трансплантации, и составил 18,71 нг/мл [13,14; 25,41].

К концу первого месяца после ТС не было выявлено достоверных различий медианы концентраций галектина-3 у пациентов, перенесших (острое клеточное, $n = 27$ и гуморальное, $n = 1$) и не перенесших ($n = 18$) эпизоды отторжения (31,56 и 27,45 нг/мл соответственно). К концу первого года после трансплантации сердца были выявлены достоверные различия у пациентов без отторжения ($n = 32$, медиана – 15,25 нг/мл) и пациентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата ($n = 75$, медиана – 19,20 нг/мл), $p = 0,00$.

Выводы. Концентрация галектина-3 у пациентов с сердечной недостаточностью – потенциальных реципиентов сердца – достоверно выше, чем у здоровых лиц. К концу первого года после ТС уровень галектина-3 был выше у пациентов, перенесших эпизоды острого отторжения, в отличие от реципиентов, у которых не было диагностировано таких кризов. Имеет место прямая зависимость между числом перенесенных кризов отторжения и уровнем галектина-3.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Великий Д.А.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Шевченко О.П.^{1, 2}, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Введение. Поиски неинвазивных и надежных методов диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) позволили выявить ряд эффективных биомаркеров. Особый интерес среди них представляют микроРНК – малые некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов. Возможность точного и быстрого определения содержания микроРНК в биологических жидкостях в сочетании с их тканевой и нозологической специфичностью делает их перспективными кандидатами на роль биомаркеров у потенциальных реципиентов сердца.

Цель: провести сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК-27, микроРНК-101, микроРНК-142, микроРНК-339 и микроРНК-424 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и у здоровых лиц.

Материалы и методы. В исследование включены 12 пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности в возрасте от 37 до 64 лет, медиана – 45,5 года (интерквартильный размах – 39,75; 48,25). Среди них 8 (66,7%) мужчин и 4 (33,3%) женщины. У 9 пациентов причиной развившейся терминальной сердечной недостаточности была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 3 – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Группа сравнения состояла из 12 здоровых лиц без признаков сердечной недостаточности и существенно не отличалась по возрасту и половому составу от группы потенциальных реципиентов сердца. Экспрессию микроРНК оценивали в плазме крови с использованием наборов реагентов фирмы «Qiagen», США, в соответствии с протоколами. Изменение экспрессии микроРНК определяли по соотношению значений пороговых циклов исследуемой микроРНК и внутреннего контроля (ΔCt). В качестве внутреннего контроля использовали микроРНК-39. Полученные значения изменения цикла ΔCt были обратно пропорциональны экспрессии микроРНК. Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica» v.13.0, StatSoft Inc. (США). Доверительная значимость различий между сравниваемыми величинами принята на уровне $p < 0,05$ с использованием двустороннего теста Манна–Уитни и корреляции Спирмена.

Результаты. Уровень экспрессии исследуемых микроРНК у здоровых лиц, как и у потенциальных реципиентов сердца, не различался у мужчин и женщин, не зависел от возраста. Не выявлено достоверных различий в величине экспрессии всех видов исследуемых микроРНК у пациентов, страдающих ДКМП и ИБС (микроРНК-101 – $p = 0,1659$, микроРНК-27 – $p = 0,1523$, микроРНК-339 – $p = 0,6119$ и микроРНК-424 – $p = 0,2057$).

При сравнительном анализе уровня экспрессии микроРНК у здоровых лиц и потенциальных реципиентов сердца были выявлены достоверные различия показателей микроРНК-101 ($p = 0,019$), микроРНК-27 ($p = 0,0007$), микроРНК-339 ($p = 0,009$) и микроРНК-424 ($p = 0,011$). Уровень экспрессии микроРНК-142 у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности и у здоровых лиц не различался ($p = 0,853$) (табл.).

Таблица

Уровень экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов сердца и у здоровых лиц

Вид микроРНК	Здоровые лица, n = 12 (ΔCt)	Пациенты с ХСН, n = 12 (ΔCt)	p
МикроРНК-101	5,66 [4,9; 6,85]	3,53 [2,09; 5,4]	0,019
МикроРНК-142	7,39 [6,36; 10,26]	7,27 [4,9; 8,2]	0,853
МикроРНК-27	5,79 [4,6; 6,69]	1,23 [-0,84; 3,26]	0,0007
МикроРНК-339	11,14 [11,02; 11,74]	7,38 [5,9; 9,81]	0,009
МикроРНК-424	8,30 [7,4; 9,34]	5,46 [4,42; 7,11]	0,011

Выводы. Уровень экспрессии микроРНК-101, микроРНК-27, микроРНК-339 и микроРНК-424 у пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности выше, чем у здоровых лиц. Диагностическое значение показателей экспрессии указанных микроРНК у потенциальных реципиентов сердца требует дальнейших исследований.

ДИНАМИКА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА 1 У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

*Гичкун О.Е.^{1, 2}, Курабекова Р.М.¹, Олефиренко Г.А.¹, Стаханова Е.А.¹,
Макарова Л.В.¹, Шмерко Н.П.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}, Шевченко А.О.^{1, 2}*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Трансформирующий фактор роста (TGF- β 1) – плеiotропный цитокин, продуцируемый практически всеми клетками организма и обладающий разнонаправленным аутокринным и паракринным действием. Современные исследования указывают на возможную роль TGF- β 1 в развитии отторжения и фиброза трансплантированного сердца.

Цель: оценить уровень и динамику TGF- β 1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и у реципиентов в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца.

Материалы и методы. Обследован 161 пациент до и после трансплантации сердца, в возрасте 49 ± 12 лет (от 16 до 78), из них 141 (87%) – мужчины. У 89 реципиентов (55%) причиной развития сердечной недостаточности до трансплантации была дилатационная кардиомиопатия. Группой сравнения служили здоровые взрослые ($n = 12$) – доноры печени в возрасте 30 ± 6 лет, из них 5 мужчин (42%). Всем пациентам была выполнена трансплантация сердца от идентичного или совместимого по системе АВ0 посмертного донора. Всем пациентам до трансплантации определяли группу крови, выполняли HLA-типирование локусов A, B, DR молекулярно-генетическим методом. Концентрацию TGF- β 1 определяли в образцах плазмы крови до, через месяц и год после трансплантации методом ИФА.

Результаты. Средний уровень TGF- β 1 в плазме крови пациентов, страдающих терминальной стадией сердечной недостаточности, составил $29,9 \pm 19,7$ нг/мл и был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц $8,7 \pm 7,5$ нг/мл ($p = 0,00$). До трансплантации уровень TGF- β не различался у мужчин и женщин ($p = 0,4$) и не зависел от диагноза, приведшего к трансплантации ($p = 0,7$), и группы крови ($p = 0,8$). Идентичные по группе крови трансплантации сердца были выполнены в 86% случаев, совместимые – в 14%. Доля несовпадения (mismatch, MM) по системе HLA составила: MM6 = 14%, MM5 = 35%, MM4 = 32%, MM3 = 14%, MM2 = 5%. Через месяц после трансплантации сердца уровень TGF- β 1 в плазме крови реципиентов снизился до $11,1 \pm 6,0$ нг/мл ($p = 0,00$) и не отличался от количества MM. Спустя год после трансплантации среднее содержание TGF- β 1 у реципиентов сердца составляло $10,8 \pm 11,1$ нг/мл и достоверно отличалось от уровня до трансплантации ($p = 0,00$). У пациентов с MM4 средний уровень TGF- β через год был достоверно выше, чем при MM6 ($12,7 \pm 11,0$ нг/мл vs $5,5 \pm 4,5$ нг/мл, $p = 0,048$). Средний уровень TGF- β после трансплантации (через месяц и год) не отличался от концентрации этого биомаркера в группе здоровых лиц.

Заключение. У пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, концентрация TGF- β 1 выше, чем у здоровых лиц. Трансплантация сердца приводит к достоверному снижению среднего содержания TGF- β 1 в плазме крови реципиентов, которое в отдаленные сроки достигает уровня у здоровых лиц. Диагностическая значимость TGF- β 1 у реципиентов сердца требует изучения.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПАРАМЕТРОВ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ И НАЛИЧИЯ АНТИТЕЛ К ЛЕЙКОЦИТАРНЫМ ДОНОРСКИМ АНТИГЕНАМ

Тхатль Л.К., Космачева Е.Д., Пашикова И.А.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Цель работы: математическое прогнозирование гуморального отторжения (AMR) с помощью искусственной нейронной сети на основе параметров стандартной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), 2D-speckle-tracking эхокардиографии (2D-STE) и наличия антител к лейкоцитарным донорским антигенам.

Материал и методы. На базе ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского», г. Краснодар, с 2010-го по 2017 г. проведена 181 трансплантация сердца. Среди пациентов преобладают мужчины – 82,87% ($n = 150$), женщины составили 17,13% ($n = 31$), средний возраст реципиентов – 48 ± 11 лет. Выживаемость больных после трансплантации сердца за 7 лет наблюдения составила 72%. На основе данных эндомиокардиальной биопсии и выявленных *de novo* антител к HLA выделено 5 групп реципиентов: группа 1 ($n = 10$) – пациенты с ДСА и кризом гуморального отторжения (AMR), группа 2 ($n = 7$) – пациенты с не-ДСА и AMR, группа 3 ($n = 17$) – пациенты с антителами к HLA, без AMR, группа 4 ($n = 11$) – с AMR, без антител к HLA на момент исследования и группа 5 ($n = 87$) – пациенты, не имеющие антител к HLA и признаков как гуморального отторжения, так и клеточного отторжения по данным ЭМБ. Пациентам проводились: иммунологическая диагностика антител *de novo* в 1, 3, 6, 12 месяцев, трансторакальная эхокардиография, 2D-speckle-tracking эхокардиография, статистические методы.

Результаты исследования. Анализ влияния *de novo* HLA антител показал статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи AMR с *de novo* HLA AT ($r_s = 0,236$) и AMR с ДСА ($r_s = 0,325$). Реципиентам пяти групп проводилось наблюдение ЭхоКГ и 2D-STE в первый год наблюдения, затем в момент криза AMR и последний период наблюдения. С помощью многофакторного статистического анализа выявлены предикторы на основе параметров ЭхоКГ и 2D-STE: левое предсердие, конечный диастолический размер левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, правый желудочек, фракция выброса, глобальный пиковый систолический стрейн левого желудочка, радиальный систолический стрейн, циркулярный систолический стрейн. Эти показатели, а также антитела к HLA, в частности ДСА и не-ДСА, пол и возраст использованы для моделирования нейронной сети, с целью прогнозирования криза гуморального отторжения. Доли правильно классифицированных больных приняли самые высокие значения – 100, 100, 89,47%. На основе нейронной сети создан программный модуль, позволяющий определить вероятность возникновения криза гуморального отторжения у исследуемых реципиентов сердца.

Выводы. С помощью многомерного статистического анализа выявлены предикторы гуморального отторжения, на основе которых предложена модель нейронной сети. Общая прогностическая способность сети – 98,49%.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО КЛЕТОЧНОГО ОТПОРЖЕНИЯ НА ФОНЕ НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ

Небольсина А.В.¹, Веселовская Н.Г.¹, Отт А.В.¹, Бокслер М.И.¹, Трубина Е.В.¹, Авдалян А.М.²

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул

² КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

Известно, что трансплантация (ТС) сердца является единственно возможным способом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Приверженность пациента к лечению, его социальный уровень, доступность квалифицированной медицинской помощи в посттрансплантационном периоде являются основными условиями при определении показаний к ТС.

Пациент – мужчина в возрасте 44 лет, житель одного из сельских районов Алтайского края. В 2015 году ему была проведена ортотопическая трансплантация сердца по поводу дилатационной кардиомиопатии, IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ 17%), в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ. Послеоперационный период – без осложнений. Выписан с рекомендациями приема трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии и постоянного врачебного наблюдения согласно протоколу наблюдения реципиентов с трансплантированным сердцем.

Пациент чувствовал себя удовлетворительно, перестал соблюдать рекомендации в полном объеме. С 2017 года самостоятельно прекратил диспансерное наблюдение у кардиолога, наблюдался у терапевта в ЦРБ, с проведением в динамике только общего анализа крови и мочи, концентрацию такролимуса не контролировал.

Ухудшение состояния с осени 2018 года, клинически в виде декомпенсации ХСН. Госпитализирован в Алтайский краевой кардиологический диспансер. Проведено обследование: в биохимическом анализе крови – повышение мочевины, креатинина (СКФ – 25,9 мл/мин/1,73 м², BNP -20 766,0 пг/мл), ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 80 в мин, по ЭХОКГ ФВ ЛЖ 52%, умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в ПЖ 63 мм рт. ст.), концентрация такролимуса 4,2 нг/мл. Проведена эндомиокардиальная биопсия миокарда (ЭМБ) – выявлено острое отторжение трансплантата (Grade 3A). Пациент на момент поступления принимал только такролимус 2 мг/сут и майфортик 720 мг/сут, последний анализ на концентрацию такролимуса в декабре 2016 года.

Пациенту выставлен клинический диагноз: «наличие трансплантированного сердца от 20.08.2015 г.; острое клеточное отторжение сердца (3A) от 21.01.19 г.; ХСН IIБ, III ФК по NYHA; нефропатия сложного генеза (на фоне иммуносупрессивной терапии, декомпенсации ХСН)».

В период госпитализации увеличена дозировка такролимуса до 3 мг/сут, проведена терапия ХСН, пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 3000 мг, лечение иммуновенином в общей дозе 700 мл. На фоне терапии явления ХСН купированы. По данным контрольной ЭМБ, острое отторжение разрешилось, сохранялась незначительная клеточная реакция (степени 1 А-В).

Таким образом, в данном случае именно отсутствие приверженности пациента к терапии, адекватного врачебного наблюдения в сельской местности привело к осложнению в виде острого клеточного отторжения.

Заключение. Приверженность к терапии является основной составляющей успешного лечения в любой области кардиологии. Особенно важно соблюдение этого условия у пациентов с ТС. Отсутствие адекватного отношения к своему заболеванию, необходимости пожизненной терапии и постоянного наблюдения значительно ухудшает прогноз и продолжительность жизни у данной категории пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМ НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

Ильинский И.М.^{1, 2}, Иванов А.С.¹, Можейко Н.П.¹, Луговский М.К.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Среди всех заболеваний сердца, являющихся показанием к трансплантации сердца, некомпактный миокард является одним из самых редких. Описание выполнения трансплантации сердца пациенту, страдающему изолированным некомпактным миокардом левого желудочка, в доступной литературе встречается всего 10 раз. В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» с 1986 года по 31 мая 2016 года было сделано 670 трансплантаций сердца, из них 647 были первичными операциями, а 23 – ретрансплантации. Изолированный некомпактный миокард левого желудочка (ИНМЛЖ) был диагностирован и подтвержден морфологически только у трех пациентов, что составляет 0,5% от 647 первичных трансплантаций сердца.

Цель: демонстрация результатов анализа историй болезни трех пациентов с диагностированным изолированным некомпактным миокардом левого желудочка, клинической картины, диагностических процедур, микроскопического и гистологического исследования миокарда.

Результаты исследования. В листе ожидания трансплантации сердца основным контингентом являются пациенты, у которых застойная сердечная недостаточность развилась вследствие дилатационной или ишемической кардиомиопатии. Однако в последнее десятилетие в связи с возросшими возможностями диагностики трансплантацию сердца выполняют и больным, страдавшим другими заболеваниями сердца, в частности ИНМЛЖ.

По результатам проведенного анализа приведенных нами наблюдений можно отметить трудность диагностики ИНМЛЖ, о чем пишут и многие другие авторы. Двоим пациентам длительное время ставили диагноз «дилатационная кардиомиопатия». Лишь на стадии развития терминальной сердечной недостаточности одной больной был поставлен до трансплантации сердца правильный клинический диагноз, а у другого больного – только при госпитализации в наш Центр.

Все пациенты при поступлении имели стандартные для пациента с кардиомиопатией жалобы на одышку при минимальных физических нагрузках, слабость, перебои в работе сердца и III–IV функциональный класс по NYHA и статус 1B по UNOS. Подтвердить диагноз ИНМЛЖ позволяют проведение ЭхоКГ и МСКТ с контрастированием. Необходимость в трансплантации сердца пациентам с ИНМЛЖ возникает редко и определяется тяжелой застойной сердечной недостаточностью, рефрактерной к консервативной терапии. Подготовка к операции, техника трансплантации сердца и посттрансплантационное ведение пациентов, страдавших ИНМЛЖ, не отличаются от общей когорты трансплантологических больных, но тем не менее требуют индивидуального подхода.

В результате проведения гистологического исследования в передней и нижней стенке левого желудочка компактный слой миокарда менее 1 мм. Губчатый слой представлен множественными трабекулами с широкими межтрабекулярными промежутками. Трабекулы с выраженным склерозом, атрофией и дистрофией кардиомиоцитов. Наряду с разрастанием соединительной ткани в межжелудочковой перегородке отмечено значительное содержание жировой клетчатки.

ОБОБЩЕНИЕ ОПЫТА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ ФГБУ «НМИЦ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

*Готье С.В.^{1, 2}, Цирульников О.М.^{1, 2}, Пашков И.В.¹, Олешкевич Д.О.¹,
Латыпов Р.А.¹, Сухорукова А.Г.¹, Беков М.Т.¹, Шигаев Е.Ф.¹*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Ортотопическая трансплантация легких (ОТТЛ) является общепринятым хирургическим методом лечения заболеваний легких в терминальных стадиях. По состоянию на 2016 год, согласно регистру международного общества трансплантации сердца и легких, в мире проведено более 60 000 трансплантаций легких, большая часть из которых, около 39 000, выполнена в Америке, где ежегодно осуществляется порядка 2500 трансплантаций легких. В России по состоянию на декабрь 2018 года выполнено 126 трансплантаций легких.

Цель исследования: представить собственный опыт программы трансплантации легких.

Материал и методы. С сентября 2014 г. в НМИЦ ТИО выполнено 60 трансплантаций легких. В 2014 году выполнено 5 трансплантаций, в 2015-м – 9, в 2016-м – 10, в 2017-м – 13, в 2018-м – 17, в 2019-м – 6 (до 05.2019). Из 60 реципиентов 53 взрослых пациента: 21 женщина в возрасте от 18 до 59 лет, в среднем 35,2; 32 мужчины в возрасте от 14 до 74 лет, в среднем 40,4; 7 детей в возрасте от 9 до 17 лет, в среднем 13,14 года. Показаниями для ОТТЛ были: муковисцидоз – 33,3%; ХОБЛ – 18,3%; легочный фиброз – 18,3%; первичная легочная гипертензия – 13,3%; эмфизема легких – 6,7%; лимфангиолейомиоматоз – 6,7%; бронхоэктатическая болезнь – 3,3%. Варианты проведенных трансплантаций легких: двусторонняя последовательная трансплантация – 50; однологичная трансплантация – 8; двусторонняя билобарная – 1; двусторонняя сплит-трансплантация – 1.

Результаты. 30-дневная послеоперационная выживаемость составила 88,3%; 3-месячная – 83,3%; однолетняя – 81,7%; трех- и четырехлетняя составила 78,4%.

Общая летальность за счет ранней послеоперационной обусловлена: исходно крайне тяжелым состоянием реципиентов, наличием сопутствующих заболеваний, коморбидных состояний, травматичностью операции и особенностями течения раннего послеоперационного периода, требующими мультидисциплинарного подхода. Однако при оценке этого показателя в динамике отмечается снижение ранней послеоперационной летальности до 5,9% в 2018 году.

По состоянию на май 2019 года под наблюдением находится 47 реципиентов. Максимальная продолжительность наблюдения составляет 56 месяцев. Все пациенты, перенесшие трансплантацию легких в НМИЦ ТИО, регулярно наблюдаются, обследуются на предмет оценки функции трансплантата, коррекции иммуносупрессивной и сопутствующей терапии. Качество жизни наблюдаемые пациенты оценивают как хорошее.

Заключение. Результаты и эффективность программы трансплантации легких НМИЦ ТИО в целом соответствуют мировым показателям.

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ МИКРОРНК У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Гичкун О.Е.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Пашков И.В.¹, Шарапченко С.О.¹, Великий Д.А.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Трансплантация легких является эффективным методом лечения хронических заболеваний легких в терминальной стадии. Несмотря на значительные достижения в области хирургической техники и совершенствование иммуносупрессивной терапии, актуальными остаются вопросы оценки риска развития и диагностики посттрансплантационных осложнений.

МикроРНК, будучи малыми некодирующими молекулами, стабильными в плазме крови, выполняют важные функции регуляции экспрессии генов, тем самым участвуют в регуляции физиологических и патологических процессов. Изучение профиля экспрессии микроРНК у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью и реципиентов легких обусловлено перспективой их возможного использования при ранней доклинической диагностике посттрансплантационных осложнений.

Цель: оценить уровень экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких различной этиологии в терминальной стадии, – потенциальных реципиентов легких.

Материалы и методы. В исследование включены 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 лет (40 ± 16), 6 (42,9%) мужчин и 8 женщин. Основными заболеваниями, послужившими причиной развития тяжелой дыхательной недостаточности, являлись: муковисцидоз ($n = 5$), первичная легочная артериальная гипертензия (ПЛАГ, $n = 4$), 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 ($n = 1$). Группу сравнения составили 12 здоровых лиц. Средний возраст и соотношение мужчин и женщин в группе сравнения не отличались от таковых в основной группе. Методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) оценен уровень экспрессии микроРНК в плазме крови в соответствии с инструкцией к наборам (Qiagen, США). Статистический анализ полученных результатов был проведен при помощи пакета прикладных программ «Statistica» v.13.0, StatSoft Inc. (США).

Результаты. Анализ уровней экспрессии исследуемых микроРНК у потенциальных реципиентов легких показал отсутствие гендерных различий. Установлена значимая обратная корреляция уровня экспрессии miR-27 с возрастом больных ($r = -0,50$, $p = 0,04$); для остальных молекул микроРНК корреляции с возрастом не выявлено. У пациентов, ожидающих трансплантацию легких, уровни экспрессии трех из пяти исследованных молекул достоверно выше, чем у здоровых лиц: miR-27 ($p = 0,037$), miR-101 ($p = 0,006$) и miR-339 ($p = 0,01$). Установлено, что различия в экспрессии микроРНК связаны с этиологией заболевания, послужившего причиной развития дыхательной недостаточности. У пяти пациентов причиной развития дыхательной недостаточности явилось инфекционно-опосредованное заболевание – муковисцидоз (31,3% от общего числа пациентов). Остальные 11 пациентов страдали заболеваниями, в патогенезе которых ведущую роль играют обструктивные, рестриктивные процессы; сосудистые нарушения (ПЛАГ, легочный

фиброз различной этиологии, эмфизема и др.). Анализ показал, что экспрессия miR-101 значимо выше, чем у здоровых лиц, как у пациентов с муковисцидозом ($p = 0,01$), так и у страдающих другими заболеваниями легких ($p = 0,03$). Уровень экспрессии miR-27 у пациентов с муковисцидозом выше в сравнении как со здоровыми лицами ($p = 0,001$), так и с остальными пациентами ($p = 0,01$), причем различия не были обусловлены более молодым возрастом пациентов с муковисцидозом ($p = 0,07$). Более высокий уровень экспрессии miR-142 и miR-339 в сравнении со здоровыми лицами был выявлен только у пациентов с муковисцидозом ($p = 0,004$, $p = 0,01$ соответственно). Уровень экспрессии miR-424 не отличался от такового у здоровых лиц ни в группе потенциальных реципиентов, ни в подгруппах пациентов с различной этиологией заболевания.

Заключение. Уровень экспрессии микроРНК miR-27, miR-101, и miR-339 у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, ожидающих трансплантацию легких, отличается от такового у здоровых лиц. Наиболее значимые изменения профиля экспрессии микроРНК обнаружены у пациентов с муковисцидозом. Для дальнейшего изучения биологических функций микроРНК и их экспрессии в качестве потенциального предиктора посттрансплантационных осложнений у данной группы пациентов необходимы дополнительные исследования.

3.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

БЕЗИНТЕРФЕРОНОВАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВА ГЕПАТИТА С 1-го ГЕНОТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Цирульников О.М., Умрик Д.В., Монахов А.Р., Милосердов И.А., Егорова Е.Т., Маломуж О.И.

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

НСV-инфекция является ведущей причиной трансплантации печени у взрослых пациентов в развитых странах, приводя к развитию терминальных стадий заболеваний печени, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Однако при сохраняющейся репликации вируса происходит 100% реинфицирование, что приводит к быстрому прогрессированию цирроза трансплантата и потери его функции. Стандартная интерферон-содержащая терапия малоэффективна при НCV-инфекции, особенно 1-го генотипа, как до трансплантации, так и после нее, а также имеет широкий спектр нежелательных явлений. В связи с этим проведение безинтерфероновой противовирусной терапии особенно актуально для пациентов с НCV-инфекцией, перенесших трансплантацию печени.

Материалы и методы. В исследование включены 46 пациентов после ортотопической трансплантации печени с верифицированным рецидивом НCV-инфекции 1-го генотипа. Заболеванием, приведшим к трансплантации, у подавляющего большинства являлся декомпенсированный цирроз печени, у 5 пациентов он был осложнен развитием гепатоцеллюлярной карциномы (10,9%). Время после трансплантации составило от 2 месяцев до 25 лет.

Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина, преимущественно такролимус, у небольшой части дополнительно были добавлены микофенолаты или эверолимус.

Всем реципиентам выполнялась пункционная биопсия трансплантата с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием. У 31 пациента (67%) был выявлен минимальный фиброз трансплантата (F0-F1 по METAVIR), у 11 (24%) – стадия F2, у остальных диагностированы продвинутые стадии фиброза печени: у 3 (7%) – стадия F3, у 1 реципиента (2%) – цирроз трансплантата (стадия F4).

Около половины пациентов имели неудачный опыт противовирусной терапии, треть – до трансплантации, 10% – после, 4% – и до, и после трансплантации. Все пациенты получали стандартный набор препаратов: омбитасвир + паритапревир + ритонавир + дасабувир (Викейра-Пак) и рибавирин в течение 24 недель.

Результаты исследования. На 4-й неделе терапии вирус не определялся в крови у половины пациентов. В дальнейшем у части пациентов отмечалась замедленная элиминация вируса и вирусологические прорывы. Тем не менее доля пациентов с авиремией увеличивалась, составляя на 8-й неделе лечения 78%, на 12-й – 86,5%, на 16-й – 91,9%, на 20-й неделе – 100%. Однако после окончания курса не произошло ни одного рецидива. Все 100% достигли авиремии, что было определено на 4-й, и главное, 12-й неделе после завершения курса, что соответствует устойчивому вирусологическому ответу, то есть излечению от НCV-инфекции. Замедленная элиминация вируса была подробно изучена. Оказалось, что скорость вирусной кинетики не зависит ни от исходной степени вирусной нагрузки, ни от срока, прошедшего после трансплантации, также от степени морфологических изменений и активности печеночных ферментов. Самое главное, медленный ответ на терапию и вирусологические прорывы не влияют на достижение устойчивого вирусологического ответа.

Безинтерфероновая противовирусная терапия также продемонстрировала отличную клиническую эффективность. Достоверное снижение активности цитолитических и холестатических

ферментов отмечалось уже на 4-й неделе лечения, в дальнейшем они находились в пределах референсных значений на протяжении всего курса и после его окончания.

Нежелательные явления, возникающие во время противовирусной терапии, как правило, были не тяжелыми и не требовали медикаментозной терапии: кожные проявления (кожный зуд, сухость, сыпь) отметили 16,2% испытуемых, диспепсию (снижение аппетита, тошнота, диарея) – 8,1%, астеновегетативный синдром (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности) – 43,2%, психоневрологические симптомы (раздражительность, тревога, нарушение сна) – 13,5%, транзиторную гипербилирубинемию – 27,0%. У 43,2% пациентов отмечались гематологические нежелательные явления (преимущественно, рибавирин-индуцированная гемолитическая анемия), требовавшие снижения дозы или отмены рибавирина. У 1 пациента (2,7%) развился криз острого клеточного отторжения (RAI 5 баллов), купированный пульс-терапией метилпреднизолоном. В ходе исследования не было отмечено развития крайне тяжелых нежелательных явлений (необратимой дисфункции трансплантата, летальных исходов), а также не потребовалось преждевременного прекращения курса противовирусной терапии.

Выводы. Безинтерфероновая противовирусная терапия (паритапревир, ритонавир, омбита-свир, дасабувир) – принципиально новый метод лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа у реципиентов, перенесших трансплантацию печени, обладающий высокой эффективностью и широким профилем безопасности.

РЕЦИДИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С АССОЦИИРОВАН С ЭКСПРЕССИЕЙ М30 СУБЪЕДИНИЦЫ ЦИТОКЕРАТИНА И ГЕНОТИПОМ С/Т RS913930 ГЕНА ТЛР-4 ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

Ефимов Д.Ю., Щерба А.Е., Коротков С.В., Лебедь О.А., Сыманович А.А., Киреева А.И., Фролова М.А., Старцева А.Ю., Гомон А.А., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Введение. Одним из наиболее трудных моментов в определении причины дисфункции трансплантата печени, протекающей по типу фиброзирующего холестатического гепатита, является дифференциальная диагностика реактивации ВГ С и отторжения трансплантата печени.

Цель: разработать способ дифференциальной диагностики реактивации ВГ С и отторжения трансплантата печени.

Материал и методы. Объектом послужили данные 127 трансплантаций печени (ТП), выполненных за период 2016–2018 гг. (исключены ретрансплантации, трансплантации реципиентам детского возраста, родственные трансплантации, трансплантации, выполненные по поводу фульминантной печеночной недостаточности). Из них у 53 реципиентов показанием к ТП явился ВГ С с исходом в цирроз печени, а у 24 – аутоиммунные поражения печени в терминальной стадии. Исследование носило проспективный, обсервационный, «случай–контроль» характер. При возникновении дисфункции трансплантата печени (гипербилирубинемия, цитолиз, холестаз) после исключения хирургических причин пациентам набирались серологические пробы (уровень HLA-антител II класса, определение продуктов деградации цитокератина 18) и выполнялась пункционная биопсия печени под УЗ-контролем (оценка экспрессии на субъединицу М30 цитокератина 18). У всех умерших доноров выполнялось определение однонуклеотидного полиморфизма rs913930 (T>C) в гене рецепторов ТЛР-4.

Результаты. Реактивация аутоиммунного гепатита развивалась у 4, острое отторжение – у 19, хроническое дуктопеченочное отторжение – у 8, реактивация ВГ С с быстрой прогрессией в фиброз трансплантата (средний срок 2 месяца) – у 9 пациентов. Установлено, что группа пациентов, у которых развились аутоиммунные поражения печени, характеризовалась статистически значимо большими уровнями продуктов распада цитокератина 18 в крови по сравнению с группой контроля (для М30: 4854 [2768; 6203] против 398 [248; 537] соответственно, $p < 0,001$; для М65: 3659 [2049; 4448] против 583 [402; 900] соответственно, $p < 0,001$). Методом ROC-анализа установлено, что значения уровня субъединицы М30 выше 1090 нг/мл ($AUC = 0,951$ (95% CI 0,837–0,994); $p < 0,001$) и субъединицы М65 выше 1496 нг/мл ($AUC = 0,96$ (95% CI 0,861–0,998); $p < 0,001$) свидетельствует о развитии рецидива *de novo* аутоиммунного поражения (в том числе антителоопосредованного отторжения) трансплантата печени. Уровень донор-специфических HLA-антител II класса MFI более 5000 был ассоциирован с развитием гуморального отторжения трансплантата. При изучении ассоциации однонуклеотидного полиморфизма последовательности гена ТЛР-4 донора с развитием реактивации ВГ С установлено, что пропорция данных пациентов с графтом от донора с генотипом С/Т (гетерозигот) на порядок (35% против 3%, $p = 0,007$) больше, чем в группе пациентов от доноров-гомозигот (генотипы СС и ТТ). Регрессионный анализ показал, что генотип С/Т имеет сильную связь с развитием ранней реактивации ВГ С с быстрой прогрессией в фиброз трансплантата (ОШ 15,5 : 1; $p = 0,0017$). Также у всех пациентов с ранней агрессивной реактивацией ВГ С была положительная иммуногистохимическая окраска на субъединицу М30 цитокератина 18, в отличие от пациентов с другими причинами холестаза и дисфункции графта.

Заключение. Определение в крови реципиента продуктов распада цитокератина 18 и донор-специфических HLA-антител II класса, выявление однонуклеотидного полиморфизма rs913930 (T>C) в гене рецепторов TLR-4 доноров печени, а также оценка экспрессии субъединицы M30 цитокератина 18 в трансплантате печени являются эффективным способом дифференциальной диагностики рецидива вирусного гепатита С и отторжения у пациента после трансплантации печени.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Марченко Н.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В настоящее время проблема реинфекции хронического вирусного гепатита С (ХВГС) после трансплантации печени (ТП) с введением в практику препаратов прямого противовирусного действия (ППД) теряет свою актуальность, что связано с их высокой эффективностью и хорошей переносимостью, однако сохраняется вопрос доступности такой терапии. Интересным представляется опыт РНЦРХТ, в том числе совместный с НМИЦ ТИО.

Материалы и методы. В анализ включили данные 58 больных после ТП, выполненных в период 2005–2018 гг. в РНЦРХТ по поводу ХВГС, генотип 1 вируса определили в 63% случаев (31 чел.), генотип 3 – в 34% (17 чел.), генотип 2 – у 1 чел. (1%). Не определен генотип у 9 чел. Противовирусная терапия (ПВТ) проводилась согласно историческим рекомендациям EASL: пегасис + рибавирин (вариант 1) 48 нед. – 13 чел., викайра-пак (вариант 2) 12–24 нед. для генотипа 1 – 12 чел., софосбувир + даклатасвир (вариант 3) для 3-го генотипа 24 нед. – 10 чел.

Результаты и обсуждение. Не отмечено рецидива инфекции у 5 чел. (7% от всех оперированных). Не получили ПВТ по разным причинам 17 чел. (33% от нуждавшихся) – в основном жители Ленинградской области.

Эффективность ПВТ в 1-м варианте составила 54%, во 2-м варианте – 100%, в 3-м варианте – 100%.

1-й вариант ПВТ имеет историческое значение, проводился за счет средств регионального бюджета в отсутствие доступа к ППД, терапия была связана с множеством серьезных нежелательных явлений (СНЯ), потребовавших отмены ПВТ у 2 чел. (15%) или коррекции доз рибавирина, 1 больная погибла от прогрессирования холестаза на фоне неэффективной ПВТ.

Поскольку 63% больных в нашей популяции имели генотип 1, терапию викайрой считали приоритетной. Шесть больных получили ПВТ за счет средств регионального бюджета, 12 – за счет федеральных средств в НМИЦ ТИО. СНЯ, потребовавших отмены ПВТ, не было. В данном варианте требовалась коррекция доз такролимуса до 0,5 мг в 7–10 дн. Клинических признаков отторжения не было. Очевидно, успех терапии был обусловлен не только высокой эффективностью ПВТ, но и тщательным клинико-инструментальным мониторингом за больными.

3-й вариант ПВТ получили больные с 3-м генотипом вируса, в т. ч. 3 чел. в сочетании с рибавирином (30%). СНЯ отмечено не было, коррекции иммуносупрессивной терапии не потребовалось. Двум больным кандидатам на ретрансплантацию печени с реинфекцией ХВГС благодаря ПВТ удалось дожить до операции.

Таким образом, эффективность современных схем ПВТ реинфекции ХВГС после ТП не вызывает сомнений, но сохраняется проблема ее доступности, особенно в регионах.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ И АУТОИММУННЫЕ ГЕПАТИТЫ

Гордей Е.В., Фролова М.А., Комяк Н.Н., Штурич И.П., Коротков С.В.,
Федорук А.М., Щерба А.Е., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Трансплантация печени (ТП) в настоящее время является единственным эффективным методом лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, такими как первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит. Однако известно, что *de novo* и рецидив аутоиммунного гепатита (АИГ) может развиваться почти у 77,5% пациентов после трансплантации печени, что требует определенной лечебной тактики для предотвращения дисфункции трансплантата.

Цель: показать результаты диагностической и лечебной тактики в отношении АИГ после трансплантации печени на примере анализа 409 последовательных пациентов после трансплантации печени.

Материалы и методы. Проанализированы данные 409 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация печени в период с апреля 2008-го по апрель 2019 года.

Результаты. У 74 (18%) пациентов показанием к операции была аутоиммунная патология печени в терминальной стадии (первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, АИГ 1-го типа и overlap-синдром с развитием цирроза печени). Частота развития *de novo* АИГ составила 0,7% (3 пациента) от общего количества трансплантаций печени. Средний срок развития *de novo* АИГ составил 44 месяца (12–60 месяцев). Частота рецидива АИГ составила 77,5% (у 55 пациентов) от общего количества пациентов с АИГ и overlap-синдромом. Средний срок развития рецидива АИГ составил 11 месяцев (1–77 месяцев).

Диагностика *de novo* и рецидива АИГ была основана на исключении билиарных и артериальных осложнений, вирусных гепатитов В, D и С, острого и хронического отторжения и включала определение маркеров аутоиммунных гепатитов (AMA-M2, ANA, ANCA, anti LKM, anti Sp100, anti DNA, SLA IgG), повышения биохимических показателей сыворотки крови и пункционной биопсии печени. Лечебная тактика при верификации диагноза включала назначение или увеличение дозы кортикостероидов (медрол или преднизолон), отмену микофенолата мофетила (если был назначен) и назначение азатиоприна, при выраженной гипербилирубинемии – плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина. После разрешения гипербилирубинемии и снижения АСТ и АЛТ менее 100–120 МЕ/л метилпреднизолон или преднизолон заменялся на будесонид в дозе 3–9 мг/сут.

Потребность в ретрансплантации возникла в одном случае (1,4%). В остальных случаях наблюдались периодические колебания уровня АСТ, АЛТ, билирубина крови без достижения их стойкого нормального уровня.

Заключение. Таким образом, принятая тактика диагностики и лечения позволила эффективно контролировать *de novo* и рецидив аутоиммунного гепатита с потерей трансплантата лишь у одного пациента.

МОРФОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В НУЛЕВЫХ БИОПТАТАХ ПЕЧЕНИ ПОСМЕРТНЫХ ДОНОРОВ

Минина М.Г.¹, Воронов Д.В.¹, Ильинский И.М.², Можейко Н.П.²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»,
Московский координационный центр органного донорства, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Ишемические повреждения печени доноров со смертью головного мозга являются одним из факторов, определяющих раннюю и позднюю функцию трансплантатов. Эта патология представляет собой многоэтапный процесс. Он зависит от длительности между повреждением головного мозга и началом оказания медицинской помощи, от длительности нахождения в отделении реанимации и длительности первичной тепловой ишемии до начала холодовой ишемии. После отмычки печени от донорской крови выполняется нулевая биопсия. Однако в последующем печень повреждается во время холодовой ишемии при консервации, при вторичной тепловой ишемии до включения в кровоток реципиента, а также в результате реперфузии. Если в биоптатах донорской печени имеются значительные ишемические повреждения, то это уже является плохим прогностическим признаком, т. к. они после трансплантации могут быть значительно более тяжелыми.

Нами проведено изучение ишемического повреждения в нулевых биоптатах печени 300 последовательных доноров со смертью головного мозга (215 мужчин, 85 женщин). Возраст доноров был от 18 до 73 лет, в среднем 40,6 года. Частота различных степеней ишемического повреждения представлена в таблице.

Таблица

Степень ишемического повреждения у доноров со смертью головного мозга

Степень ишемического повреждения	Мужчины		Женщины		p
	n	%	n	%	
Легкая	125	58,2	33	38,9	<0,05
Умеренная	51	23,7	28	32,9	>0,05
Тяжелая	39	18,1	24	28,2	>0,05
Всего	215	100	85	100	

Считается, что легкая степень ишемического повреждения печени не влияет на начальную и отдаленную функцию трансплантированной печени. Поэтому условно ее можно отнести к «норме». Она чаще ($p < 0,05$) встречалась у мужчин, чем у женщин. Микроскопически в печени были незначительные дистрофические изменения гепатоцитов, отмечали некроз только отдельных клеток печени. Напротив, умеренная и тяжелая степень ишемического повреждения хотя и чаще встречалась у женщин, но статистически различия не значимы ($p > 0,05$). При умеренной степени наблюдали диффузную белковую дистрофию гепатоцитов, очаги баллонной дистрофии, а также очаговый некроз клеток в области центральных вен. При тяжелой степени очаги некроза гепатоцитов встречались и в других отделах долек печени. Ответом на тяжелую дистрофию и некроз гепатоцитов развивается неспецифическое воспаление, которое гистологически проявлялось гнездовой или редкой диффузной инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами. После трансплантации печени повреждение гепатоцитов и воспаление может привести к различным степеням холестаза – внутриклеточного, в желчных капиллярах и желчных протоках.

ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЖЕЛЧИ В ОЦЕНКЕ МАРГИНАЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ

*Федорук Д.А., Белявская К.И., Федорук А.М., Лебедь О.А., Шарипов Ш.З.,
Кирковский Л.В., Садовский Д.Н., Примакова Е.А., Коротков С.В., Руммо О.О.*

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Дефицит трансплантатов толкает мировую хирургическую общественность на использование органов от доноров с расширенными критериями. Применение трансплантатов высокого риска приводит к увеличению частоты ранней дисфункции, билиарных осложнений на 25–29%, снижает 1-летнюю выживаемость трансплантатов в среднем на 10%.

Цель: провести сравнительный анализ показателей биохимического состава желчи и определить их взаимосвязь с критериями оценки трансплантатов печени.

Материалы и методы. Проведен забор проб желчи из супрапанкреатической части холедоха, а также биопсия паренхимы печени у 26 доноров со смертью мозга в ходе операции мультиорганного забора до начала этапа флашинга. Выполнен лабораторный и морфологический анализ полученных проб.

Результаты. Медиана возраста доноров, включенных в исследование, составила 50,5 года [43; 54]. У 13 доноров (50%) выполнялся забор печени для трансплантации, а у 13 доноров (50%) печень была признана не пригодной для трансплантации в ходе операции мультиорганного забора на основании традиционных критериев и визуальной оценки печени. Все трансплантаты ($n = 26$) были разделены на 3 группы в зависимости от степени визуальной оценки стеатоза: 1-я группа – до 30% ($n = 9$), группа 2 – 30–60% ($n = 9$), группа 3 – более 60% ($n = 8$). Среди всех изучаемых параметров была определена взаимосвязь между уровнем лактата желчи доноров и степенью визуальной оценки стеатоза ($r = 0,75$; $p < 0,05$). В группе 3 лактат желчи – 2,69 [2; 3,47] – был достоверно выше в сравнении с группой 2 – 1 [0,7; 1,1] ($p_{2-3} = 0,042$) – и в сравнении с группой 1 – 0,48 [0,3; 1] ($p_{1-3} = 0,002$). При этом достоверного различия в уровне лактата желчи между группами 1 и 2 выявлено не было ($p = 0,97$). Было установлено, что уровень лактата желчи был достоверно ниже у доноров, печени которых использовались для трансплантации – 0,5 [0,3; 1,1] – в сравнении с донорами, чьи печени были признаны не пригодными к трансплантации – 1,7 [1; 3,07] ($p = 0,009$). Также была определена корреляция между уровнем ионов натрия в желчи и уровнем АЛАТ в пиковом значении ($r = -0,74$; $p < 0,05$) и на 7-е сутки после трансплантации ($r = -0,70$; $p < 0,05$) в группе пациентов, которым выполнялась пересадка печени ($n = 13$).

Выводы. Некоторые показатели биохимического состава желчи доноров могут являться дополнительными экспресс-маркерами в оценке пригодности печени для трансплантации и прогнозировании течения раннего послеоперационного периода.

МОРФОЛОГИЯ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА В НУЛЕВЫХ БИОПТАТАХ ПЕЧЕНИ ПОСМЕРТНЫХ ДОНОРОВ

Минина М.Г.¹, Воронов Д.В.¹, Ильинский И.М.², Можейко Н.П.²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина

Департамента здравоохранения города Москвы»,

Московский координационный центр органного донорства, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии

и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Стеатоз донорской печени является одним из важных морфологических критериев, определяющих пригодность органа для трансплантации. Накопление жира в гепатоцитах вызывает ухудшение микроциркуляции, а также усиление ишемического повреждения донорской печени. Тяжелая степень жировой дистрофии гепатоцитов донорской печени может быть причиной первично не функционирующего трансплантата. Цель исследования – изучение частоты жирового гепатоза в печени посмертных доноров.

Проведено гистологическое исследование нулевых биоптатов печени 300 последовательных доноров со смертью головного мозга. В соответствии с общепринятой классификацией различали четыре степени жирового гепатоза: 1) жировой гепатоз отсутствует (0) – в гепатоцитах нет или встречаются только единичные гепатоциты с жировыми вакуолями; 2) легкая степень (I) – жировые вакуоли среднего и крупного размера не более чем в 33% гепатоцитов; 3) умеренная степень (II) – жировые вакуоли среднего и крупного размера от 34 до 66% гепатоцитов; тяжелая степень (III). Обычно при стеатозе в цитоплазме гепатоцитов печени присутствуют везикулы различного размера (мелкие, средние и крупные). Однако, в зависимости от превалирования какого-то одного из размеров пузырьков, различают мелко-, средне-, и крупнокапельный стеатоз печени. Мелкие капельки жира в гепатоцитах мало влияют на функцию печени. Поэтому тяжесть жирового гепатоза определяли по количеству гепатоцитов со средне- и крупнокапельной жировой дистрофией. Полученные результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

Жировой гепатоз у доноров со смертью головного мозга

Степень жирового гепатоза	Мужчины		Женщины		p	Всего	
	n	%	n	%		n	%
Отсутствует (0)	132	61,4	50	58,8	>0,05	182	60,7
Легкая степень (I)	39	18,1	18	21,2	>0,05	57	19,0
Умеренная степень (II)	11	5,1	7	8,2	>0,05	18	6,0
Тяжелая степень (III)	33	15,4	10	11,8	>0,05	43	14,3
Всего	215	100	85	100		300	100

Как видно из таблицы, частота различных степеней жирового гепатоза у мужчин и женщин отличается незначимо (>0,05). Жировая дистрофия гепатоцитов отсутствовала более чем в половине наблюдений (n = 182; 60,7%). Легкая степень жировой дистрофии, диагностированная у 57 (19,0%) доноров, не является противопоказанием для трансплантации печени. Умеренная степень (II), с которой связывают ранние билиарные осложнения, выявлена в 18 (6,0%) наблюдениях. Тяжелая степень (III), являющаяся противопоказанием использования органа для трансплантации, была выявлена у 43 (14,3%) доноров.

МОРФОЛОГИЯ НУЛЕВЫХ БИОПТАТОВ ПЕЧЕНИ ВОЗРАСТНЫХ ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Минина М.Г.¹, Воронов Д.В.¹, Ильинский И.М.², Можейко Н.П.²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»,
Московский координационный центр органного донорства, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Одним из путей увеличения количества операций по пересадке печени является использование органов доноров с расширенными критериями (при индексе донорского риска $\geq 1,7$). К таким донорам относят и лиц, возраст которых превышает 60 лет.

Цель исследования – изучить различия в частоте патологических процессов в нулевых биоптатах печени у пожилых доноров (>60 лет; 1-я группа) и у доноров, «стандартных» по возрасту (≤ 60 лет; 2-я группа).

В нашем исследовании из общего пула 300 доноров со смертью мозга было 28 (9,3%) доноров старше 60 лет (19 мужчин и 9 женщин). Частота патологии в группе возрастных доноров в зависимости от их пола отсутствовала ($>0,05$). Виды патологии у доноров в зависимости от их возраста представлены в таблице.

Таблица

Частота патологии в нулевых биоптатах печени доноров со смертью головного мозга

Патология	Доноры >60 лет (n = 28)		Доноры ≤ 60 лет (n = 272)		p
	абс.	%	абс.	%	
Ишемическое повреждение, степень I	5	17,9	104	38,2	$<0,05$
Ишемическое повреждение, степень II	6	21,4	73	26,8	$>0,05$
Ишемическое повреждение, степень III	13	46,4	49	18,0	$<0,05$
Жировой гепатоз отсутствует, степень 0	5	17,9	164	60,3	$<0,05$
Жировой гепатоз до 33% гепатоцитов, легкая степень (I)	9	32,1	51	18,5	$>0,05$
Жировой гепатоз $>33\%$ и $\leq 66\%$ гепатоцитов, умеренная степень (II)	2	7,1	16	5,9	$>0,05$
Жировой гепатоз $>66\%$ гепатоцитов, тяжелая степень (III)	3	10,7	41	15,1	$>0,05$
Фиброз отсутствует (F0)	17	60,7	154	56,6	$>0,05$
Легкая степень фиброза (F1)	8	28,6	69	25,4	$>0,05$
Умеренная степень фиброза (F2)	3	10,7	40	14,7	$>0,05$
Тяжелая степень фиброза (F3)	0	0,0	6	2,2	$>0,05$
Цирроз печени (F4)	0	0,0	3	1,1	$>0,05$

Как видно из таблицы, легкая степень (условная «норма») реже, а тяжелая степень ишемического повреждения печени чаще бывает у возрастных доноров ($p < 0,05$). Жировой гепатоз реже отсутствует у возрастных доноров ($p < 0,05$). Однако не выявлено статистически значимого различия частоты различных степеней жирового гепатоза и фиброза в зависимости от возраста доноров ($>0,05$).

Таким образом, существуют незначительные различия в патологии печени у пожилых доноров (>60 лет) и у доноров, «стандартных» по возрасту (≤ 60 лет).

ФИБРОЗ В НУЛЕВЫХ БИОПТАТАХ ПЕЧЕНИ ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Минина М.Г.¹, Воронов Д.В.¹, Ильинский И.М.², Можейко Н.П.²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»,
Московский координационный центр органного донорства, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Одним из критериев, по которым оценивается пригодность донорской печени для трансплантации, является степень ее фиброза. Нами проведена оценка степени фиброза по шкале Metavir в нулевых биоптатах печени 300 последовательных доноров со смертью головного мозга (215 мужчин и 85 женщин; возраст от 18 до 73 лет, в среднем 40,6 года).

Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

Фиброз печени у посмертных доноров

Степень фиброза печени по шкале Metavir	n	%
Отсутствует (F0)	172	57,3
Легкая степень (F1)	77	25,7
Умеренная степень (F2)	42	14,0
Тяжелая степень (F3)	6	2,0
Цирроз (F4)	3	1,0
Всего	300	100

Анализ показал, что частота различных степеней фиброза печени в зависимости от пола доноров различалась незначимо ($p > 0,05$). Поэтому в таблице приведены общие данные без учета пола доноров. Фиброз печени отсутствовал более чем в половине нулевых биоптатов ($n = 172$; 57,3%). В 119 (39,7%) наблюдениях были диагностированы легкая степень фиброза (F1 – фиброз портальных трактов без образования септ) и умеренная степень фиброза (F2 – портальный фиброз с редкими септами). Известно, что различия в выживаемости трансплантатов при отсутствии фиброза в сравнении с легкой или умеренной степенью фиброза в донорской печени не являются статистически значимыми. Кроме того, в настоящее время доказано, что фиброз и даже цирроз при определенных условиях может регрессировать. Поэтому легкая или умеренная степени фиброза печени не могут служить препятствием для ее трансплантации. Только в девяти биоптатах (3%) была тяжелая степень фиброза (F3 – грубые множественные порто-портальные и порто-центральные септы) и цирроз печени (F4 – избыточное развитие соединительной ткани и перестройка структуры печени с формированием ложных долек.). При этом в этих наблюдениях фиброз сочетался с тяжелой крупнокапельной жировой дистрофией гепатоцитов. Такое сочетание патологии является абсолютным противопоказанием для трансплантации.

Таким образом, тяжелая степень фиброза и цирроз сравнительно редко встречается в биоптатах печени последовательных доноров со смертью головного мозга.

ОПЫТ 115 АВ0-НЕСОВМЕСТИМЫХ РОДСТВЕННЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Пашкова И.Е.¹, Цирульников О.М.^{1, 2}, Монахов А.Р.¹, Джанбеков Т.А.^{1, 2}, Силина О.В.¹, Мещеряков С.В.¹, Прокуратова С.Ю.³, Несвитайло Е.В.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Введение. Трансплантация печени от живого родственного АВ0-несовместимого донора зачастую является единственно возможным методом спасения жизни детей с необратимыми заболеваниями печени, не имеющих потенциального АВ0-совместимого родственного донора.

Материал и методы. С марта 2010 г. в НМИЦ ТИО выполнено 115 АВ0-несовместимых родственных трансплантаций печени детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет, весом от 5 до 37,5 кг.

Результаты. У 56 из 115 реципиентов исходные титры группоспецифических антител были минимальными (менее 1:8), дополнительная предоперационная подготовка не проводилась. Далее, у 52 из этих 56 реципиентов антитела в послеоперационном периоде не выявлялись. Оставшимся 4 пациентам проводился плазмаферез – СЗП АВ (IV).

У 21 пациента с исходно умеренно повышенными титрами антигрупповых антител (1:16–1:128), при отсутствии ургентных показаний к трансплантации, десенсибилизирующая подготовка ограничилась ежедневными трансфузиями СЗП АВ (IV) – до снижения титра антител до 1:8 и менее. В послеоперационном периоде у этих пациентов не отмечалось повышения уровня группоспецифических антител.

Из 34 пациентов с исходно высоким (до 1:256) титром антигрупповых антител у 16 предоперационная подготовка включала введение ритуксимаба и несколько сеансов плазмафереза, у 18 – только плазмаферез. В этой группе пациентов плазмаферез в послеоперационном периоде потребовался в 4 случаях.

Двенадцати пациентам интраоперационно была выполнена спленэктомия (основным показанием являлась выраженность гиперспленизма). В 2 случаях проводилась эмболизация селезеночной артерии.

Иммуносупрессия включала индукцию базиликсимабом, такролимус и стероиды; в 45 случаях были добавлены микофенолаты, а одному ребенку с гепатоцеллюлярной карциномой в качестве третьего компонента иммуносупрессивной терапии был назначен эверолимус.

Двенадцать детей (10,4%) умерли в течение года после трансплантации вследствие различных не иммунологических причин, частично обусловленных тяжестью исходного состояния. Четырем пациентам в различные сроки (2 мес. – 4 года п/о) была выполнена ретрансплантация по причине билиарных осложнений. Пять реципиентов умерли в отдаленные сроки после трансплантации (более года) преимущественно вследствие интеркуррентных инфекций. Оставшиеся 90 пациентов к настоящему времени живы и демонстрируют удовлетворительную функцию трансплантата.

Сверхострого отторжения не наблюдалось ни в одном случае. 7 пациентов (6,1%) перенесли острое отторжение трансплантата, купированное в 4 случаях пульс-терапией метилпреднизолоном, а в 3 случаях – последней в сочетании с курсом плазмафереза. В 2 случаях причиной отторжения стала самовольная отмена иммуносупрессии родителями ребенка.

Частота развития осложнений у реципиентов АВ0-несовместимых трансплантатов не превышала таковой при АВ0-совместимой трансплантации.

Заключение. АВ0-несовместимая трансплантация печени при условии проведения десенсибилизирующей подготовки либо при исходно низком титре группоспецифических антител является безопасным и эффективным методом лечения детей с терминальными стадиями заболеваний печени, не имеющих АВ0-идентичного или совместимого потенциального родственного донора.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРЕСАДКУ ПЕЧЕНИ

Рябова Е.Н., Романов С.В., Абаева О.П., Васенин С.А., Загайнов В.Е.

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Нижний Новгород

Анализ качества жизни реципиентов органов, проводимый зарубежными исследователями, выполняется, как правило, с привлечением нескольких сотен респондентов, наиболее распространенным опросником является SF-36, но используются и другие формы. В нашей стране число исследований качества жизни реципиентов органов и количество единиц наблюдения в них невелико. Целью нашего исследования явилось: провести анализ качества жизни пациентов, перенесших операцию по пересадке печени. Материалами исследования послужили результаты опроса по анкетам SF-36 34 пациентов, перенесших операцию трансплантации печени в разные сроки в ФБУЗ «ПОМЦ ФМБА России». Опрос проводился одномоментно, респонденты были распределены на 4 группы: в первую вошли лица, живущие с пересаженной печенью менее года, во вторую – от одного года до трех лет, в третью – от четырех до шести лет, в четвертую – от семи до десяти лет. Как показали результаты исследования, физическая составляющая качества жизни пациентов в течение первого года после операции по пересадке в среднем составила $75,9 \pm 5,9$ балла, у второй группы – $66,0 \pm 6,7$ балла. Отмеченное снижение не имело статистической значимости. У группы пациентов, перенесших операцию от четырех до шести лет назад, данный показатель увеличился до $75,8 \pm 6,6$, но рост среднего балла также не был статистически значим. В последней группе средний балл самооценки пациентами своего физического состояния остался практически неизменным. Анализ психологической составляющей качества жизни показал, что в течение первого года после операции среднее значение интегрального показателя составило $83,4 \pm 5,9$, во второй группе наблюдалось его снижение до $65,6 \pm 6,7$ ($U = 16$ при критическом значении 20, $p < 0,05$), а затем вновь возрастание до $83,5 \pm 6,6$ ($U = 14,5$ при критическом значении 26, $p < 0,05$), затем существенных изменений показателя не наблюдалось. Результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности длительного поддержания высокого уровня качества жизни у реципиентов печени, однако необходимо обратить внимание на их психологическую адаптацию к жизни в обществе.

РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, ОПЫТ РНЦРХТ

Гранов Д.А., Майстренко Д.Н., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Руткин И.О., Осовских В.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. В повторных трансплантациях печени (ПТП) нуждаются более 10% реципиентов. Основными показаниями к ПТП остаются недостаточность артериального кровоснабжения и дисфункция трансплантата. Причиной смерти в послеоперационном периоде в большинстве случаев являются инфекционные осложнения.

Цель: представить результаты ретрансплантаций печени, выполненных в одном центре.

Материалы и методы. С 1998 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) выполнены 225 ортотопических трансплантаций печени (ОТП) 207 реципиентам. Число ретрансплантаций составило 17 (6,7%), из них 3 повторных.

В пяти наблюдениях показанием к повторной трансплантации послужило ишемическое повреждение желчных протоков. У четырех реципиентов некротический холангит диагностирован в сроки от 3 нед. до 5 мес. после ОТП, что потребовало наружного дренирования желчных протоков. Время ожидания повторной трансплантации составило от 5 нед. до 13 мес. Некроз протоков развился у одного больного интраоперационно после неоднократной реконструкции артериального анастомоза. Нарастающая дисфункция трансплантата ($n = 3$), хроническое отторжение ($n = 3$), тромбоз печеночной артерии ($n = 2$), воротной вены ($n = 1$) стали в конечном счете причинами проведения ПТП у остальных пациентов в сроки от 3 нед. до 94 мес. Продолжительность операции составляла от 380 до 945 мин (в среднем 630 мин), объем заместительной донорской гемотрансфузии – от 480 до 5930 мл (в среднем 2065 мл), аутогемотрансфузии – от 0 до 4600 мл (в среднем 2100 мл). Наибольшие объемы заместительной терапии потребовались в случаях повторных ретрансплантаций. Сроки нахождения в стационаре составляли от 3 нед. до 6 мес.

Результаты. В настоящее время живы 7 из 14 реципиентов в сроки от 2 до 112 мес. с удовлетворительной функцией трансплантата. Септические осложнения, обусловленные развитием резистентной микрофлоры, привели к смерти 5 больных после ПТП. При анализе причин у всех реципиентов до повторной пересадки в разное время диагностирована персистирующая хроническая билиарная инфекция, «отсутствующая» на момент выполнения операции. В двух наблюдениях смерть пациентов была обусловлена гипокоагуляционным кровотечением на фоне тяжелой дисфункции трансплантата.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что наличие латентной билиарной инфекции и недостаточность артериального кровоснабжения трансплантата являются неблагоприятными прогностическими факторами у больных после ПТП.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Герасимова О.А., Марченко Н.В., Шутко А.Н., Фёдоров В.А., Рыкова А.Ю.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Несмотря на современные достижения в трансплантации печени (ТП), основной проблемой остается дефицит органов, и соответственно, длительный период ожидания операции. Поэтому актуальной является поддержка компенсаторных и регенераторных функций печени потенциальных реципиентов. Ранее в нашем центре были получены данные об увеличении у пациентов после ТП коммитированной фракции стволовых гемопоэтических клеток CD 133, отвечающей за усиление репаративных процессов. **Целью** нашего исследования явилось воспроизведение подобного феномена в печени реципиентов, ожидающих ТП.

Материалы и методы. С декабря 2016 г. по апрель 2019 г. в РНЦРХТ фони́рование с использованием ви́броакустического аппарата ВИТАФОН-5 проведено 25 пациентам из листа ожидания ТП: 19 женщинам и 6 мужчинам; средний возраст – $53,2 \pm 6,3$ года. Этиология цирроза печени: 8 – аутоиммунные заболевания печени; 13 – исход хронических вирусных гепатитов; 4 – неverified цирроз. Класс цирроза А ($n = 17$) или В ($n = 8$) по Чайлд-Пью. Средний показатель эластометрии печени составил $18,2 \pm 3,8$ кПа (оценка на аппарате SuperSonic Imaging Aixplorer, F4). Методика фони́рования заключается в ежедневной контактной чрескожной передаче механических микровибраций к тканям печени с плавно меняющейся частотой в акустическом диапазоне 0,03–18 кГц на протяжении 4–6 недель. Длительность стимулирующего воздействия определялась опытным путем по оценке индивидуальной динамики уровня CD133 методом проточной цитофлуометрии, с частотой определения основных гематологических показателей 1 раз в неделю. На фоне воздействия оценивалась переносимость данной процедуры, динамика клинических и биохимических маркеров крови с подсчетом коэффициента MELD-Na, используемым для оценки прогноза выживаемости пациентов в листе ожидания ТП.

Результаты. Во всех случаях отмечена хорошая переносимость и приверженность к процедуре, отсутствие побочных эффектов. Через 4 недели у 13 пациентов (52%) отмечено уменьшение показателя MELD-Na: на 1 балл – у 11, на 2 балла – у 2. За время дальнейшего наблюдения из числа пациентов без положительной динамики пятерым успешно проведена ортотопическая трансплантация печени.

Заключение. Используемая методика была запатентована (патент № 2682874, государственная регистрация 21.03.2019), в настоящее время апробирована на 25 больных, с ее помощью удастся поддерживать функциональное состояние цирротически измененной печени на прежнем уровне и потенциально увеличить срок ожидания ТП.

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Фролова М.А., Гордей Е.В., Комяк Н.Н., Штурич И.П., Коротков С.В., Федорук А.М., Калачик О.В., Щерба А.Е., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

В Республике Беларусь в 2018 году выполнено 80 операций ортотопической трансплантации печени (ТП), из них 5 операций трансплантации левого латерального сектора от родственного донора детям. В листе ожидания (ЛО) трансплантата печени по состоянию на март 2019 года состояло 135 пациентов. Необходимость создания системы по автоматизации ЛО была вызвана доступностью основной клинической информации о пациенте только на бумажных носителях. Пациенты, ожидавшие операцию по ТП, регистрировались в документах Word; обмен информацией между трансплантологами и координаторами осуществлялся посредством связи по телефону.

Цель исследования: создать автоматизированный ЛО ТП.

Материалы и методы. Проект, получивший название «Электронный лист ожидания трансплантата печени», выполнен совместно компанией «ЕРАМ Systems», согласившейся безвозмездно участвовать в проекте, и специалистами ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в виде web-приложения с мобильной версией.

Результаты. Интерфейс программы состоит из нескольких блоков. Первый раздел – «Карточка», содержащий паспортные данные пациентов с указанием их контактных данных. Второй раздел – «Клиническая информация», включающий в себя блок клинической информации о пациенте, возможность расчета MELD, не выходя из системы, раздел обследования, консультации смежных специалистов, инфекционный статус и историю обращений пациента в консультативный кабинет трансплантолога. Третий раздел – «Заключение консилиума», которое основывается на результатах обследований. Здесь формируется заключение пригодности к постановке в ЛО. Система имеет функцию отправки сообщений на электронную почту врачам о необходимости обновления обследований пациента по ЛО с целью корректировки показателя MELD и определения тяжести состояния пациента. Система выполняет автоматизированное распределение донорских органов на основе заложенных в нее принципов справедливости и эффективности. Принципами справедливости являются: приоритет пациентам в ургентном состоянии, пациентам с онкопатологией печени и пациентам, имеющим невысокий показатель MELD, но высокие риски смерти или декомпенсации функции, приоритет детям и пациентам, нуждающимся в комбинированной трансплантации комплексов «печень–почка», «печень–сердце».

Принципы эффективности: баланс потенциала выживаемости трансплантата печени и реципиента; создание приоритетных условий трансплантации для пациентов с необходимостью экстренной ТП.

В системе разработан блок «Статистика», позволяющий сделать выборку любой статистической информации по донорам и реципиентам, включающую необходимые сроки и в нужном для врача объеме.

Система имеет интерактивный интерфейс для контроля основных этапов нахождения в ЛО. Существует автоматизированный трехэтапный процесс подбора реципиентов с визуальным контролем.

В результате врач получает приоритизированный список реципиентов с балльной оценкой по факторам риска.

Выводы. Данное приложение позволяет пользователям, имеющим соответствующие права и доступ, в любой момент, в том числе и с мобильных устройств, независимо от места нахождения, осуществить подбор и вызвать реципиентов на ТП.

ТРАНСЪЮГУЛЯРНЫЙ ПОРТОСИСТЕМНЫЙ ШУНТ (TIPS) У ПАЦИЕНТОВ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Моисеенко А.В., Поликарпов А.А., Тилеубергенов И.И., Шералиев А.Р., Таразов П.Г., Гранов Д.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель: анализ эффективности и безопасности операции TIPS у пациентов с рефрактерным асцитом и/или рецидивирующим кровотечением из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка на фоне цирроза печени Child-Pugh «В-С» в листе ожидания трансплантации печени (ТП).

Материалы и методы. За период с 1998-го по 2019 г. проведено 36 операций TIPS у 34 пациентов из листа ожидания ТП (19 мужчин и 15 женщин, средний возраст 41 год) с хроническим вирусным (n = 16), криптогенным (n = 16) и аутоиммунным (n = 2) гепатитом с трансформацией в цирроз. Показанием к TIPS в 16 случаях являлся высокий риск рецидива кровотечения из ВРВ, в 9 – диуретикорезистентный асцит более 10 л/нед., в 11 – сочетание обоих осложнений. TIPS выполняли по стандартной методике с помощью набора инструментов TIPS-200 (Cook, США). В 16 случаях использовали стент-графт VIATORR (Gore), в 5 – стент-графт HANAROSTENT, в 18 – металлические стенты S.M.A.R.T. Control (Cordis), n = 14, или Wallstent (Boston), n = 4. Трижды потребовалась одномоментная установка двух стентов S.M.A.R.T по принципу «stent-in-stent». У 22 больных дополнительно выполняли склерозэмболизацию ВРВ.

Результаты. Во всех случаях после операции наблюдался отчетливый интенсивный кровоток по шунту из воротной в нижнюю полую вену, отсутствие заполнения ВРВ. Отмечено снижение порто-венозного градиента с 10–38 до 6–22 мм рт. ст. Технический успех операций – 100%. У двух пациентов потребовалось повторное вмешательство «stent-in-stent» после окклюзии первичного стента и рецидивов кровотечений через 1 и 6 мес. соответственно. Прогрессирование или развитие энцефалопатии отмечено у двух больных, купировано в течение 3–5 суток препаратами лактулозы. Трансплантация печени успешно выполнена у 14 больных в сроки от 1 до 36 мес. (медиана 4) после TIPS. За этот период кровотечений из ВРВ, нарастания асцита не было. Контрольные УЗ-исследования с доплерографией свидетельствовали об удовлетворительном функционировании шунта, во всех случаях был проходим, без признаков стеноза или тромбоза. Из листа ожидания умерли 6 пациентов: один от рецидива кровотечения из ВРВ (через 10 мес. после TIPS), у 4 прогрессирование печеночной недостаточности без повторных кровотечений и асцита, одна пациентка умерла вне пределов клиники через 1 мес. от дентального сепсиса. Три пациента сняты с листа ожидания ОТП: два из-за выявления гепатоцеллюлярного рака, один ввиду длительного функционирования шунта (36 мес.) без признаков прогрессирования печеночной недостаточности (MELD 7 баллов). В листе ожидания ТП после выполнения TIPS остаются 11 пациентов, период ожидания от 8 до 130 мес.

Заключение. Операция TIPS у больных циррозом печени различного генеза является относительно безопасной, позволяет уменьшить число осложнений портальной гипертензии и продлить период ожидания для выполнения ОТП.

РОЛЬ ПЕРЕДНЕ-ЗАДНЕГО РАЗМЕРА ТРАНСПЛАНТАТА ЛЕВОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕКТОРА В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Джанбеков Т.А.^{1, 2}, Монахов А.Р.^{1, 2}, Цирульников О.М.^{1, 2}, Пашикова И.Е.¹, Хизроев Х.М.¹, Мещеряков С.В.¹, Восканов М.А.¹, Несвитайло Е.В.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цель и задачи. По данным мировой литературы и нашему опыту, дети с массой тела менее 6 кг относятся к самой сложной группе пациентов при трансплантации печени, с высоким риском потери как реципиента, так и трансплантата. Общая астенизация и резкое отставание в физическом развитии детей, страдающих хроническими заболеваниями печени, как правило, проявляются несоответствием размеров брюшной полости ребенка и трансплантата печени. В связи с этим необходим поиск новых решений и разработка протоколов предоперационного обследования родственной пары, а также интраоперационной тактики, с целью минимизации рисков развития осложнений в послеоперационном периоде.

Методы. С мая 2008 года по апрель 2019 года в нашем центре было выполнено 581 последовательных трансплантаций левого латерального сектора (ЛЛС) печени. Среди них было 72 ребенка с массой тела от 3,9 до 5,9 кг, в возрасте от 3 месяцев до 1,5 года. В 68 случаях была выполнена родственная трансплантация ЛЛС печени, в 4 случаях использовался СПЛИТ-трансплантат ЛЛС. Всем больным в предоперационном периоде производился расчет GRWR (Graft Recipient Weight Ratio), который варьировал от 4 до 7. Кроме того, всем потенциальным донорам и реципиентам выполнялась спиральная компьютерная томография с в/в контрастированием, на основании данных которой рассчитывалась разница передне-задних размеров (РПЗР) трансплантата и брюшной полости реципиента, а также определялась конфигурация ЛЛС печени потенциального донора. Данные РПЗР составили от –2 до +4 см. Обязательным условием являлось выполнение УЗИ с доплерографией сосудов трансплантата, а также контроль пикового давления в дыхательных путях до и после закрытия брюшной стенки.

Результаты. Таким образом, был разработан протокол хирургической тактики при трансплантации «больших» трансплантатов ЛЛС печени, ориентированный на РПЗР. При РПЗР от –2 до +2 см выполнялась трансплантация ЛЛС печени по принятой в центре методике. При РПЗР >2 см, с целью профилактики развития абдоминального компартмент-синдрома, интраоперационно решался вопрос о проведении неанатомической редукции трансплантата либо формировании временной вакуумной лапаростомы. В 67 случаях нам удалось закрыть операционную рану первично и без натяжения. В двух случаях возникла необходимость использования временной вакуумной лапаростомы, с последующим поэтапным закрытием передней брюшной стенки без развития абдоминального компартмент-синдрома. В трех случаях была выполнена неанатомическая редукция трансплантата с первичным закрытием брюшной полости.

Вывод. Описанный подход в обследовании потенциальных родственных доноров, технике имплантации левого латерального сектора печени и разноплановой интраоперационной тактике позволяет избежать развития абдоминального компартмент-синдрома при трансплантации «больших» трансплантатов у детей с массой тела менее 6 кг.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ФОТОФЕРЕЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

Шамрук В.В., Коротков С.В., Примакова Е.А., Сыманович А.А., Дедюля Н.И., Бузук Е.С., Назарова Е.А., Петровская Е.Г., Оводок А.Е., Штурич И.П., Дзядзько А.М., Щерба А.Е., Кирковский В.В., Кривенко С.И., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Острое почечное повреждение – основная причина, влияющая на выздоровление и выживаемость пациентов после ортотопической трансплантации печени. Отсроченное назначение ингибиторов кальциневрина приводит к улучшению почечной функции. В настоящее время одним из возможных способов коррекции иммунологической реактивности после трансплантации печени и профилактики отторжения в условиях минимизации иммуносупрессии является применение экстракорпорального фотофереза.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность минимизации ингибиторов кальциневрина в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени путем замещения иммуносупрессивного эффекта применением технологий экстракорпорального фотофереза.

Для достижения поставленной цели было организовано пилотное клиническое исследование в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», на момент написания тезисов включающее 13 пациентов (муж./жен. – 8/5). Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 лет и старше после ортотопической аллотрансплантации печени с противопоказаниями к назначению ингибиторов кальциневрина ввиду острого почечного повреждения, нефротоксичности или хронической почечной недостаточности. Характеристика пациентов: 6 пациентов с циррозом вирусной С-этиологии (4 пациента были с гепатоцеллюлярным раком), 3 пациента с криптогенным циррозом печени (1 пациент с гепатоцеллюлярным раком), 2 пациента с первичным билиарным циррозом, 1 пациент с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита, 1 пациент с циррозом печени в исходе NASH. Средний возраст – 54 года. Все пациенты в качестве иммуносупрессии получали редуцированную дозу такролимуса (tacrolimus <4 нг/мл, начало терапии – 2–5-е сутки), антиметаболиты и стероиды; 8 пациентам была проведена индукция иммуносупрессии анти-CD25 моноклональными антителами. Экстракорпоральный фотоферез выполнялся на 4-е и 8-е сутки после трансплантации печени.

Результаты и обсуждение. Несмотря на отсутствие стандартной иммуносупрессивной терапии, из 13 пациентов только у 3 в раннем послеоперационном периоде (до 8 суток) после первого сеанса развилось острое отторжение трансплантата печени: у 2 пациентов заподозрено клинически, у 1 пациента подтверждено биопсией. Неврологические и почечные осложнения не были выявлены. Госпитальная летальность составила 0%. Нежелательных явлений, связанных с экстракорпоральным фотоферезом, выявлено не было.

Выводы. Первый опыт использования экстракорпорального фотофереза показал себя безопасным, хорошо переносимым, но эффективность замещения компонентов стандартной иммуносупрессивной терапии пока дискуссионна. Необходимо дальнейшее исследование эффективности.

РЕТРАНСПЛАНТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ ХОЛАНГИОПАТИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

*Щерба А.Е., Дзядзько А.М., Минов А.Ф., Катин М.Л., Коротков С.В.,
Ефимов Д.Ю., Руммо О.О.*

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Введение. Ишемическая и ишемически-подобная (ITBL) холангиопатия является редким, но жизнеугрожающим осложнением трансплантации печени. Лечебная тактика у таких пациентов определяется распространенностью поражения (внепеченочное, хиларное или внутripеченочное) и наличием печеночной недостаточности, СПОН и сепсиса. Единственной лечебной опцией у пациента с ишемической холангиопатией, СПОН и сепсисом является ретрансплантация печени (ре-ТП).

Цель: проанализировать опыт ретрансплантации печени у пациентов с ишемической неанастомотической холангиопатией и окклюзией печеночной артерии в условиях ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (г. Минск, Беларусь).

Материал и методы. Из 627 трансплантаций печени, выполненных с апреля 2008-го по апрель 2019 г. в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», 9 (1,4%) ТП выполнено пациентам с васкулобилиарной патологией (1 пациентка с васкулобилиарным повреждением после холецистэктомии и 6 пациентов с ишемической холангиопатией, холангитом и печеночной недостаточностью в результате окклюзии или тромбоза печеночной артерии, двоим из которых выполнено по 2 ре-ТП. Группу сравнения составили пациенты, показанием к ТП у которых явился вторичный билиарный цирроз печени на фоне стриктуры гепатикохоледаха и рецидивирующего течения хронического холангита с или без наружного желчного свища (всего – 13 пациентов).

Результаты. Частота осложнений в группе пациентов с ишемической холангиопатией составила соответственно: сепсис – 44%, билиарные – 33%, артериальные – 33%, гемоперитонеум – 55%. Всем пациентам выполнялись санационные релапаротомии в раннем послеоперационном периоде по поводу септических или геморрагических осложнений с или без временного вакуум-ассистированного закрытия раны. Госпитальная летальность составила 33%. Средний срок наблюдения составил 28 месяцев (2 месяца – 5 лет), медиана выживаемости – 12 месяцев.

Частота осложнений у пациентов с вторичным билиарным циррозом печени составила: билиарные – 23%, артериальные – 15%, инфекционные – 62%. Релапаротомия потребовалась только в 1 случае вследствие гемоперитонеума. Госпитальная летальность у пациентов с вторичным билиарным циррозом составила 30%. Средний срок наблюдения – 50 месяцев (от 1 года до 9 лет), живы 62% реципиентов.

Заключение. Наличие у потенциального реципиента печеночного графта хронического рецидивирующего холангита является фактором риска развития септических осложнений и повышает риск летального исхода после ТП. Ретрансплантация печени у пациента с ишемической холангиопатией и печеночной недостаточностью в результате тромбоза или окклюзии печеночной артерии является методом выбора в лечении данной группы осложнений, однако ассоциирована с высокой госпитальной летальностью и низкой выживаемостью, что обусловлено крайне высокой частотой септических осложнений.

УРГЕНТНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

Руммо О.О., Дзядзько А.М., Щерба А.Е., Минов А.Ф., Ефимов Д.Ю., Катин М.Л., Коротков С.В.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Введение. Известно, что колонизация пациентов мультирезистентной нозокомиальной флорой повышает риск развития инфекционных осложнений после трансплантации солидных органов в 5–7 раз [АJT, 2014]. А при развитии инфекционных осложнений, вызванных мультирезистентной нозокомиальной флорой, после трансплантации печени (ТП) риск летального исхода возрастает в 5 раз, а однолетняя выживаемость уменьшается до 30% [Liver Transpl., 2012]. При этом наличие сепсиса является абсолютным противопоказанием к выполнению трансплантации печени [Liver transplantation, 2015].

Цель: проанализировать опыт ургентной трансплантации печени у пациентов с абдоминальным сепсисом в условиях ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (г. Минск, Беларусь).

Материал и методы. За 11 лет (2008–2019 гг.) в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» выполнено 627 трансплантаций печени. При этом «спасительных» ретрансплантаций печени (СРТП) при печеночной недостаточности на фоне септических осложнений – 17 (2,7%), трансплантаций печени при фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) – 23 (3,7%). По структуре этиологии группа ФПН представлена: отравление бледной поганкой (9), НПВС (6), фульминантный вирусный гепатит В (2), болезнь Вильсона (2), криптогенная (4). Показанием к СРТП явились первично не функционирующий трансплантат (6), тяжелая дисфункция (5), сверхострое гуморальное отторжение (3), ишемическая холангиопатия (1), артериальный тромбоз (2). Всем пациентам с септическим осложнением выполняли хирургическую санацию очага инфекции, а также применяли экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез, гемосорбция с липополисахаридсвязывающим сорбентом).

Результаты. Госпитальная летальность в группе ФПН составила 23% против 57% в группе СРТП ($p = 0,04$). Также в группе СРТП статистически значимо чаще развивались инфекционные осложнения (в виде нагноения послеоперационной раны, перитонита) – 86% против 28% в группе ФПН ($p = 0,001$). Тем не менее применение разработанной технологии позволило добиться купирования сепсиса и адекватной функции трансплантата печени у 8 пациентов после СРТП (среднее количество проведенных сеансов ЛПС-сорбции – 7, плазмаферезов – 6).

Заключение. Комплексная интенсивная терапия, включающая трансплантацию и/или ретрансплантацию печени с последующими программными санациями брюшной полости, раннее подключение экстракорпоральных методов детоксикации является эффективной лечебной стратегией у пациентов с печеночной недостаточностью и абдоминальным сепсисом в ожидании первичной трансплантации либо ретрансплантации печеночного графта.

К ВОПРОСУ ОБ ИНДИВИДУАЛЬНОМ ПОДХОДЕ К ИММУНОСУПРЕССИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Руткин И.О., Поликарпов А.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В современной литературе все чаще обсуждается вопрос о планировании индивидуальной схемы иммуносупрессии с учетом профиля пациента. Особенно это актуально для больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) на фоне цирроза печени. Поскольку в РНЦРХТ такая группа реципиентов составляет около 10%, а в перспективе число таких больных не будет снижаться вследствие сохранения рисков ГЦР даже после успешной противовирусной терапии вирусных гепатитов, интересным представляется опыт длительного 5-летнего наблюдения и лечения пациентки после трансплантации печени (ТП).

У больной Т.Е. 3-вой, 1960 г. р., в октябре 2013 г. был выявлен ГЦР (T3N0M0) на фоне субкомпенсированного вирусного цирроза печени (HCV). Проведено 3 цикла регионарной химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) доксорубицином и липиодолом с целью торможения неопластических процессов в трех патологических очагах (12 + 13 + 20 мм). MELD 20.

24.05.2014 г. выполнена ТП. Базовая иммуносупрессия: такролимус. С июня 2014 г. – эверолимус 3 мг/сут и такролимус 1 мг/сут. Целевая концентрация эверолимуса 8 нг/мл, такролимуса – 2 нг/мл.

Через 6 мес. после ТП отмечен рост альфа-фетопротеина (АФП) до 91 МЕ/мл. Очаговых образований в трансплантате не выявлено. Через 12 мес. после ТП обнаружены метастазы (Mts) в нижней доле левого легкого. Уровень АФП достигал 2700 МЕ/мл. Схема иммуносупрессии при выявлении Mts была изменена: сорафениб 600 мг/сут + эверолимус 3,5 мг/сутки + такролимус 1 мг/сут.

Через 18 мес. после ТП выявили Mts в правое (S6,8) и левое (S6) легкие. Выполнены видеоторакоскопия, атипичная резекция левого легкого. Через 24 мес. после ТП – бисегментэктомия справа (S6,8), атипичная резекция левого легкого (S9). Через 36 мес. после ТП отмечено увеличение размеров Mts в S6 справа, выполнена радиочастотная абляция (РЧА) очага и фрагмента грудной стенки. Комбинированная иммуносупрессия продолжена в прежнем объеме.

В настоящее время достигнута стабилизация. Проводится ПЭТ-КТ-наблюдение, мониторинг онкомаркеров (АФП, РЭА), мониторинг концентрации такролимуса и эверолимуса. За время наблюдения функция трансплантата печени стабильная, серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены препаратов, не было. Минимальный уровень АФП – 235 МЕ/мл.

Таким образом, при индивидуальном подходе к выбору варианта иммуносупрессивной терапии, при мультидисциплинарном взаимодействии возможно пролонгировать продолжительность жизни пациента даже с метастатическим поражением легких после ТП. Сочетание ингибиторов протеинкиназы (сорафениб) и блокаторов пролиферативного сигнала (m-TOR) делает возможным сохранить функцию трансплантата при активном лечении метастазов ГЦР.

4.

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ
И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА КАК МЕТОД ПОДГОТОВКИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Милосердов И.А.^{1, 2}, Садовников С.В.¹, Сайдулаев Д.А.¹, Карташев А.А.¹, Богданов В.С.¹, Ахматов А.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Ожирение является фактором риска для многих пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Кроме того, ожирение является относительным противопоказанием к трансплантации почки, поскольку у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м² выше послеоперационная смертность и снижена выживаемость трансплантата по сравнению с пациентами, у которых ИМТ меньше 30 кг/м².

Материалы и методы. С сентября по декабрь 2018 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» выполнено 8 лапароскопических продольных резекций желудка с целью подготовки к трансплантации почки. В связи с морбидным ожирением всем пациентам было отказано в трансплантации почки.

Результаты. В исследовании приняли участие 8 пациентов: 5 мужчин и 3 женщины в возрасте от 38 до 52 лет (медиана 43,5 года). Индекс массы тела колебался от 34 до 47 кг/м². Медиана индекса массы тела составила 46 кг/м². Всем пациентам выполнена лапароскопическая (sleeve) резекция желудка с использованием линейного степлера. Длительность операции составила от 105 до 225 минут (медиана 135 минут). Непосредственно после оперативного вмешательства все пациенты были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средняя длительность пребывания в ОРИТ составила 20 часов. Продолжительность пребывания в стационаре составила 3–7 койко-дней (медиана 5 дней). В течение первых 3 месяцев после операции ИМТ снизился до медианы 31 кг/м². Все пациенты находятся в листе ожидания на трансплантацию почки. За период наблюдения осложнений не выявлено.

Выводы. Лапароскопическая резекция желудка – эффективный и относительно безопасный метод подготовки к трансплантации почки у пациентов с морбидным ожирением, находящихся на программном гемодиализе. Кроме того, резекция желудка уменьшает тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы пациентов, а также улучшает их качество жизни.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ДОНОРСКОЙ НЕФРЭКТОМИИ В РОССИИ 15 ЛЕТ: ТОЛЬКО ЛИ КОСМЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ?

Перлин Д.В.¹, Дымков И.Н.¹, Александров И.В.¹, Перлина А.Д.²

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волжский

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Трансплантация почки для пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности является наиболее физиологичным методом заместительной почечной терапии, оказывая значительное влияние на выживаемость и качество жизни.

Несмотря на расширение критериев трупного донорства, по-прежнему сохраняется дефицит донорских органов, в таком случае трансплантация от живого донора позволяет реципиенту сократить срок нахождения в листе ожидания и получить более качественный орган.

Но тот факт, что оперируется здоровый человек, отдающий орган на благо реципиента, перед хирургом ставит задачу повышения привлекательности донорской нефрэктомии, что может быть достигнуто за счет двух основных моментов: минимизации рисков, функционального и косметического дефектов и получения донором какой-либо пользы от вмешательства. Основным инструментом этого может быть постоянное совершенствование лапароскопических методик и более широкое применение симультанных с донорской нефрэктомией вмешательств.

С 2004-го по 2019 год в нашей клинике было выполнено 58 донорских нефрэктомий, из них трансперитонеальным доступом – 17, в том числе 4 лапароскопических донорских нефрэктомий с трансвагинальной экстракцией почки, ретроперитонеальным доступом – 41, кроме этого, 7 операций были выполнены симультанно с холецистэктомией в 5 случаях, и по одному случаю с адреналэктомией и пластикой кривой паховой грыжи.

Таблица

Эндоскопическая донорская нефрэктомия, 2004–2019 гг.

Характеристики	Ретроперитонеальный доступ (n = 41)	Трансперитонеальный доступ (n = 17)
Продолжительность операции (мин)	152 ± 52	162 ± 55
Объем кровопотери (мл)	90 ± 65	110 ± 103
Интраоперационное повреждение органов брюшной полости	0	2
Периоперационные общесоматические осложнения	0	1
Продолжительность перидуральной анестезии (ч)	22 ± 11	34 ± 17
Удовлетворенность косметическим эффектом (10-балльная шкала)	9,1	8,4

Преимуществами метода являются отсутствие болей в раннем послеоперационном периоде, быстрое восстановление физической активности, прекрасный косметический и функциональный эффект по сравнению со стандартной лапароскопической методикой.

Другим важным аспектом является постепенное расширение критериев отбора живых доноров, включая возраст и наличие сопутствующих заболеваний. С этой точки зрения выполнение симультанных с нефрэктомией операций позволило бы дополнительно увеличить пул живых доноров и привлекательность операции. Улучшение косметического эффекта ретроперитонеоскопического доступа стало возможным за счет методики формирования внебрюшинного тоннеля к лонному сочленению и дальнейшей экстракции органа через низкий надлонный разрез.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УРОЛОГИИ

Милосердов И.А.^{1, 2}, Садовников С.В.¹, Курбангулов И.Р.¹, Биктимиров Р.Г.⁴, Богданов В.С.¹, Карташев А.А.¹, Сафиуллин Р.И.³, Папоян А.О.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Уфа

⁴ ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Москва

Введение. Первое сообщение об успешной почечной аутотрансплантации (ПАТ) было опубликовано J.D. Hardy в 1963 году. В настоящее время имеются ограниченные данные о результатах лечения пациентов, перенесших аутотрансплантацию почки. При обзоре современной литературы большинство авторов сообщают о серии случаев. Наибольшие данные (817 пациентов) приводятся Z. Moghadamyeghaneh et al. в Общенациональном анализе аутотрансплантации почек (США, 2017 г.). При этом наиболее распространенным показанием к операции ПАТ была патология почечной артерии (22,7%), следующим – патология мочеточников (17%), далее – почечно-клеточный рак (14,9%). У пациентов с травмами протяженного сегмента или проксимального отдела мочеточника наряду с интерпозицией кишечника или использованием альтернативных тканей, таких как аппендикс, детубуляризованная подвздошная кишка или желудок, возможна ПАТ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находится 7 пациентов, перенесших ПАТ по причине повреждений проксимального отдела мочеточника или образовавшихся протяженных дефектов мочеточника (табл.).

В трех случаях показаниями к ПАТ были высокие и протяженные повреждения мочеточника при проведении литоэкстракции у взрослых. У данных пациентов нефрэктомия производилась

Таблица

Характеристика больных

	Пациент	Год	Возраст	Пол	Показания к аутотрансплантации	Способ нефрэктомии	Вид мочевого анастомоза
1	И.	2015	45	м	Отрыв левого мочеточника при литоэкстракции	ЛС	ПЦА
2	Б.	2017	32	ж	Разрыв левого мочеточника при контактной литотрипсии. Нефростомия	ЛС	ПЦА-Боари
3	У.	2018	48	м	Отрыв левого мочеточника при литоэкстракции	ЛС	УЦА
4	Ш.	2018	8	ж	Сочетанная травма. Чрескапсульный разрыв правой почки с отрывом правого мочеточника. Нефростомия	ЛТ	ПУА
5	Х.	2015	56	ж	Ретроперитонеальный фиброз	ЛС	УЦА
6	Н.	2016	23	м	Внутриорганный опухоль почки	ЛС	УЦА
7	Б.	2017	35	м	Аневризма почечной артерии	ЛС	УЦА

Примечание. ЛС – лапароскопия; ЛТ – лапаротомия; ПЦА – пиелостомия; УЦА – уретеростомия; ПУА – пиелостомия.

лапароскопическим доступом при мануальной ассистенции. В одном случае суправезикальная обструкция возникла в связи с ретроперитонеальным фиброзом после лучевой терапии. В одном случае имело место наличие аневризмы почечной артерии в области ее деления на сегментарные ветви. Еще один случай был обусловлен наличием внутриорганный опухоли. В одном случае ПАТ была выполнена у девочки 8 лет после сочетанной травмы с отрывом мочеточника в отсроченном порядке. Нефрэктомия производилась лапаротомным доступом. Время ишемии составило от 40 до 120 минут. Сосудистые анастомозы во всех случаях производились по стандартной методике на подвздошные сосуды. Ближайшие и отдаленные результаты произведенных нами оперативных вмешательств удовлетворительные, функция аутотрансплантированных почек сохранена. Осложнений в раннем или позднем послеоперационном периоде не отмечено.

Выводы. ПАТ является редкой, безопасной и эффективной операцией сложных урологических заболеваний. Решение о выборе способа реконструкции мочеточника основано на различных факторах, таких как опыт хирурга, доступность кишечника, место повреждения и длина мочеточника, возраст пациента. ПАТ должна рассматриваться в случаях, если альтернативные методы неэффективны.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТРИКТУР МОЧЕТОЧНИКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Милосердов И.А.^{1, 2}, Сайдулаев Д.А.¹, Садовников С.В.¹, Биктимиров Р.Г.³, Богданов В.С.¹, Карташев А.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Москва

Введение. Урологические осложнения – часто встречающаяся группа осложнений после трансплантации почки. Самым частым урологическим осложнением является стеноз мочеточника. В последнее время широко применяются лапароскопические реконструктивные вмешательства на верхних мочевых путях собственных почек в связи с их высокой эффективностью и низкой частотой рецидивов в урологической практике. Опыт использования данной методики при лечении стриктур мочеточника почечного трансплантата крайне ограничен.

Цель исследования: оценить результаты лапароскопической реконструкции мочеточника у пациентов со стенозом мочеточника после трансплантации почки.

Материалы и методы. С января 2017 года по декабрь 2018 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» выполнено 7 лапароскопических вмешательств на мочеточнике трансплантированной почки. У всех пациентов предварительно был выявлен стеноз мочеточника трансплантата.

Результаты. Возраст пациентов, перенесших реконструктивное вмешательство, – от 34 до 57 лет (медиана 48 лет). Троим пациентам со стенозом в области уретероцистоанастомоза выполнена резекция стриктуры с формированием неоуретероцистоанастомоза. Медиана длительности операции составила 250 минут (230–310 минут). Троим пациентам с протяженными стриктурами в среднем сегменте мочеточника выполнена нефрэктомия на стороне операции и формирование уретеро-уретероанастомоза с собственным мочеточником. Медиана длительности операции составила 280 минут (245–330 минут). У пациента со стенозом в области лоханочно-мочеточникового сегмента выполнена неампутационная пиелоуретеропластика. Длительность операции составила 305 мин.

Во всех 7 случаях интраоперационно установлен мочеточниковый стент. Медиана кровопотери составила 150 мл (100–300 мл). Все пациенты непосредственно после реконструкции были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии, средняя длительность нахождения в ОРИТ составила 18 часов. Длительность послеоперационного периода в стационаре составила 5–10 койко-дней (медиана 7 койко-дней). В течение 6 месяцев наблюдения осложнений или рецидивов стеноза мочеточника выявлено не было.

Выводы. Реконструкция мочеточника с использованием лапароскопической техники – это безопасный и эффективный метод лечения стриктур мочеточника трансплантата. При наличии стриктуры в области анастомоза выполняется резекция стриктуры с формированием неоуретероцистоанастомоза мочеточника, в случае протяженных стриктур в средней части мочеточника – уретеро-уретероанастомоз с собственным мочеточником, а при стенозах лоханочно-мочеточникового сегмента выполняется неампутационная пиелоуретеропластика. Данная хирургическая тактика позволяет ликвидировать обструкцию верхних мочевых путей трансплантата на любом уровне поражения и протяженности стриктуры.

ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Арзуманов С.В., Артемов А.В., Митиш А.Е.

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Введение. Лапароскопическая техника заняла прочное место в реконструктивной хирургии мочевых путей, поскольку показала свою клиническую эффективность и безопасность в исполнении опытных хирургов. В настоящее время трансплантация почки является вмешательством с минимально ожидаемым количеством интраоперационных и послеоперационных осложнений, но урологические осложнения продолжают встречаться с частотой от 5 до 12,5%, по данным литературы, и могут приводить к дисфункции почечного трансплантата и смертности. По нашим данным, урологические осложнения встречаются не более чем в 3% случаев. Наиболее частыми причинами для выполнения реконструктивно-пластических операций на мочевых путях трансплантированной почки являются стриктура уретероцистоанастомоза и протяженная стриктура мочеточника, связанная с нарушением его кровоснабжения. В общемировой и российской практике наиболее частой операцией является «открытая» ревизия трансплантата, повторный уретероцистоанастомоз, уретеропиелоанастомоз с собственным жизнеспособным мочеточником.

Материалы и методы. За период с 2017-го по 2019 г. в НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина было выполнено 168 операций по трансплантации почки.

Результаты. Осложнения в виде сужения просвета мочевыводящих путей при наблюдении группы из 168 пациентов были выявлены у 5 пациентов. Из них 2 пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической реимплантации мочеточника трансплантата и один лапароскопический пиелоуретероанастомоз с собственным мочеточником. Все операции прошли без конверсии на открытое вмешательство, с минимальной кровопотерей, несостоятельности анастомозов и рецидивных стриктур не отмечено. У двоих пациентов сужение просвета мочеточника скорректировано эндоскопическим путем с последующим временным дренированием трансплантированной почки внутренним стентом.

Выводы. В настоящее время эндовидеохирургия шагнула далеко вперед и стала занимать нишу традиционных оперативных вмешательств. Пациенты, перенесшие трансплантацию и постоянно получающие иммуносупрессивную терапию, имеют высокий риск послеоперационных осложнений, раневой инфекции и могут получить преимущества от минимально инвазивной хирургии. Эндовидеохирургическая реконструкция мочевыводящих путей у пациентов с трансплантированной почкой может безопасно выполняться в центрах, где одновременно развита трансплантация и минимально-инвазивная урология.

ОДНОМОМЕНТНАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ БИЛАТЕРАЛЬНАЯ НЕФРУРЕТЕРЭКТОМИЯ, АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТРУПНОЙ ПОЧКИ И ФОРМИРОВАНИЕ ВЕЗИКОСТОМЫ У БОЛЬНОГО С НЕЙРОГЕННЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ

Арзуманов С.В., Митиш А.Е., Сухобрус И.В.

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Введение. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) является одной из причин развития хронической болезни почек как у детей, так и у взрослых. НДМП – это разнообразные по форме нарушения резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря. В случаях необходимости выполнения трансплантации пациентам с этой патологией требуется специальная хирургическая подготовка мочевых путей, обеспечивающая адекватный отток мочи, которая может быть выполнена как предварительный этап или симультанно с трансплантацией почки. В зависимости от конкретной ситуации подготовка может заключаться в создании кишечного резервуара, мочевыводящего подкожного свища, увеличении (аугментации) собственного пузыря с использованием вставки из кишечника или мочеточника. Вариант везикостомии считается более предпочтительным в связи с меньшим риском развития инфекции.

Материалы и методы. Описание клинического случая. Пациент 22 лет с диагнозом: «нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; пузырно-мочеточниковый рефлюкс с 2 сторон; ХБП 5-й ст.; программный гемодиализ». В 2017 г. в НИИ урологии выполнена одномоментная лапароскопическая билатеральная нефруретерэктомия, аллотрансплантация трупной почки справа, формирование континентной везикостомы. Время ишемии почечного трансплантата составило 11 часов. Общее время оперативного вмешательства составило 5 часов 45 мин. Послеоперационный период протекал стабильно. Первичная функция трансплантата. Катетер везикостомы удален на 18-е послеоперационные сутки, с предварительным его пережатием. Пациент начал проводить самокатетеризацию уже на 18-е послеоперационные сутки после каждого акта мочеиспускания. На 26-е удален внутренний стент трансплантированной почки.

Результаты. При сроке наблюдения 15 месяцев почечный трансплантат функционирует удовлетворительно, мочеиспускание проводится самостоятельно, остаточная моча (объем до 100 мл) эвакуируется из мочевого пузыря посредством катетеризации через везикостому. Отмечен один эпизод мочевой инфекции за весь период наблюдения.

Выводы. Выполнение такого одномоментного вмешательства позволяет сохранить остаточную функцию собственных почек до момента трансплантации, провести адекватную санацию организма от персистирующей мочевой инфекции, обеспечить профилактику рефлюкс-нефропатии трансплантата и уменьшить время пребывания пациента в стационаре.

VAC-ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Шабунин А.В.^{1, 2}, Парфенов И.П.², Подкосов О.Д.¹, Еремин Д.А.¹, Дроздов П.А.¹, Нестеренко И.В.¹, Макеев Д.А.¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина

Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² Кафедра хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Цель: улучшить результаты лечения больных с инфицированием послеоперационных ран после трансплантации почек.

Материал и методы. С июня 2018 года по апрель 2019 года в ГКБ им. С.П. Боткина выполнено 39 трупных трансплантаций почек. Инфицирование послеоперационных ран зафиксировано у 2 больных (5,12%). Оба больных на момент инфицирования находились на амбулаторном наблюдении: у одного больного инфицирование диагностировано на 29-е сутки после операции, у другого – на 35-е сутки. Все больные получали трехкомпонентную имунносупрессивную терапию. Целевая концентрация такролимуса – 10 нг/мл. После повторного поступления больных в стационар отменялся прием препаратов микофеноловой кислоты, снижался показатель целевой концентрации такролимуса до 6–8 нг/мл. Все больные были оперированы в день поступления после проведения компьютерной томографии для топической диагностики жидкостных скоплений в подкожно-жировой и забрюшинной клетчатке. У первой больной инфекция распространялась забрюшинно, но была ограничена верхним полюсом трансплантата, без перехода на ворота почки. Была установлена VAC-система с постоянным давлением 100 мм рт. ст., при микробиологическом исследовании – *Escherichia coli*, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра, проводилась терапия согласно чувствительности к антибактериальным препаратам. У второго больного инфекция локализовалась только в подкожно-жировой клетчатке, после первичной хирургической обработки также установлена VAC-система с постоянным давлением 100 мм рт. ст., при микробиологическом исследовании – полирезистентная *Klebsiella pneumonia*, проводилась терапия согласно чувствительности к антибактериальным препаратам.

Результаты. Длительность VAC-терапии у больных составила 17 и 14 дней соответственно. В одном случае потребовалось 4 замены VAC-системы, в другом – 3. После полного очищения, а также получения отрицательных микробиологических тестов, раны были ушиты вторичными швами. Продолжительность госпитализации составила 21 и 19 койко-дней соответственно. Эпизодов отторжения трансплантата не зафиксировано. После купирования признаков воспаления иммуносупрессия была возвращена к изначальной схеме. В настоящее время трансплантаты функционируют удовлетворительно.

Выводы. Применение VAC-терапии при лечении инфицированных ран после трансплантации почки безопасно, позволяет в короткие сроки купировать воспалительный процесс и сохранить функционирующий почечный трансплантат, тем самым улучшить результаты лечения больных после трансплантации почки.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ЛИМФОЦЕЛЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Шабунин А.В.^{1, 2}, Парфенов И.П.², Дроздов П.А.¹, Нестеренко И.В.¹, Макеев Д.А.¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина

Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² Кафедра хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Цель: улучшить результаты лечения больных с терминальным поражением почек.

Материал и методы. С июня 2018 года по апрель 2019 года в ГКБ им. С.П. Боткина выполнено 40 трупных трансплантаций почек. Средний возраст реципиентов трупной почки составил $46,31 \pm 11,27$ года (20–63), средний возраст доноров – $46,87 \pm 9,52$ года (22–62). Время нахождения донора в стационаре – $62, 57 \pm 42,38$ часа (13–480). Среднее время холодовой ишемии составило $539,86 \pm 208,01$ минуты (133–1025). У 5 больных (12,5%) в послеоперационном периоде диагностировано формирование лимфоцеле в области трансплантата, которое потребовало оперативного лечения. В среднем лимфоцеле диагностировано на $12,6 \pm 3,2$ (6–21) послеоперационный день. Для определения хирургической тактики выполнялась компьютерная томография для точной топической диагностики лимфоцеле. При близком расположении к брюшине выполнялась лапароскопическая фенестрация брюшины. При невозможности выполнения лапароскопической фенестрации, а также при подтекании лимфы через швы, выполнялось внутреннее дренирование лимфоцеле.

Результаты. Оперировано 5 пациентов. У 3 больных (60%) выполнена лапароскопическая фенестрация брюшины. Среднее время операции составило $37 \pm 12,11$ минуты (28–51). В одном случае, когда пациент на момент диагностики лимфоцеле находился на стационарном лечении, лапароскопическая фенестрация не повлияла на длительность нахождения больного в стационаре. В двух случаях, когда лимфоцеле диагностировано на амбулаторном этапе, длительность госпитализации составила 2 койко-дня. Рецидивов лимфоцеле, послеоперационных осложнений не было. У 2 больных отмечено подтекание лимфы через кожные швы. По данным компьютерной томографии, значимых жидкостных скоплений в забрюшинном пространстве не выявлено. Этим пациентам было выполнено внутреннее дренирование полости лимфоцеле в брюшную полость. Рецидивов лимфоцеле, послеоперационных осложнений не зафиксировано. Длительность госпитализации была увеличена на 5 и 7 дней соответственно.

Выводы. Лапароскопическая фенестрация брюшины позволяет безопасно и эффективно купировать лимфоцеле забрюшинного пространства у больных после трансплантации почки, без влияния на длительность послеоперационного периода.

ЗНАЧЕНИЕ РУТИННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ JJ-СТЕНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Щастный А.Т.¹, Кугаев М.И.¹, Сятковский А.Р.², Таранова И.Ю.¹, Щастный А.А.¹

¹ Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

² Витебская областная клиническая больница, Витебск, Республика Беларусь

Цель работы: изучить эффективность использования JJ-стентов при трансплантации почки для профилактики урологических осложнений.

Материал и методы. В период с 2015-го по 2017 г. на базе УЗ «Витебская областная клиническая больница» была выполнена 81 аллотрансплантация трупной почки пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Среди реципиентов почечного трансплантата количество мужчин составило 40 (49%), женщин – 41 (51%). Средний возраст реципиентов – $48,5 \pm 12,1$ года. В структуре причин, приведших к развитию терминальной хронической почечной недостаточности, преобладали хронический гломерулонефрит – 32 (39,5%) пациента, хронический пиелонефрит – 20 (24,7%), поликистоз почек – 14 (17,3%), артериальная гипертензия с исходом в нефросклероз – 11 (13,6%), сахарный диабет – 7 (8,6%).

Результаты. Среди 81 пациента с различными причинами терминальной стадии хронической почечной недостаточности после трансплантации почки JJ-стент при формировании уретеронеоцистоанастомоза по Личу–Грегуару использовался у 41 (51%) пациента, методика без использования стента была использована у 40 (49%). Во всех случаях при использовании стента его извлечение выполнялось цистоскопически через 4 недели. В группе без использования стента урологические осложнения развились у 5 пациентов (12,5%); несостоятельность уретеронеоцистоанастомоза вследствие некроза мочеточника с последующим формированием мочевого фистулы у 4 (10%) пациентов и стеноз пузырно-мочеточникового анастомоза у 1 (2,5%). В группе пациентов с использованием двойного J-стента урологических осложнений не наблюдали. Результаты проведенного анализа позволяют нам судить, что использование JJ-стента при формировании уретеронеоцистоанастомоза значительно снижает риск развития урологических осложнений ($p_{\text{Fisher}} < 0,05$).

Заключение. Основываясь на результатах своей работы, мы пришли к выводу, что рутинное использование двойных J-образных стентов при формировании уретеронеоцистоанастомоза является безопасным и эффективным методом профилактики таких урологических осложнений, как несостоятельность и стриктура уретеронеоцистоанастомоза.

ВЫБОР МЕТОДА НЕФРЭКТОМИИ, ТИПА АРТЕРИАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РОДСТВЕННОЙ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ

Ахтямов Р.Р., Кислицин Д.П., Скоробогатов М.М., Папинен А.В., Франц В.В., Собянин К.Ю.

БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск

Цель: провести исследование анатомического строения сосудов почек у потенциальных доноров и его влияние на выбор стороны эксплантации, метод нефрэктомии и тип артериальных анастомозов при трансплантациях родственных почек.

Материалы и методы. Проанализированы данные компьютерной томографии у 15 пациентов с диагнозом «потенциальный донор почки». При визуализации сосудистых ножек почек исследовалось количество и диаметр магистральных сосудов, их ветвей, выполнялось 3D-моделирование артерий и вен. Данные исследования дополняли дуплексным сканированием почек, отслеживались артериальный и венозный компоненты кровотока. Выявлены следующие анатомические особенности строения почечных артерий: одна (стволовая) артерия – 13 (86,6%), одностороннее удвоение – 1 (6,6%), добавочная верхне- или нижнеполюсная – 1 (6,6%). У одной пациентки (6,6%) выявлены кисты надпочечника.

Результаты и обсуждение. За период с декабря 2015 года по апрель 2019 года выполнено 15 донорских нефрэктомий: слева – 14 (93,3%), лапароскопическая мануально-ассистированная нефрэктомия – у 14 (93,3%) пациентов. Реципиентам выполнялась аллотрансплантация родственной почки в правое забрюшинное пространство с вено-венозным анастомозом с наружной подвздошной веной и артерио-артериальным анастомозом с наружной подвздошной артерией (НПА) – 2 (13,3%) по типу «конец в бок» или внутренней подвздошной артерией по типу «конец в конец» – 13 (86,6%); при наличии добавочной нижнеполюсной накладывался дополнительный анастомоз с НПА – 1 (6,6%). В одном случае (6,6%) на этапе «back table», ввиду наличия двух коротких, удаленных друг от друга, равных по диаметру артерий, выполнено их аутовенозное протезирование вставками сегментов большой подкожной вены, с последующим анастомозом на область «кинкинга» НПА. У 13 (86,6%) реципиентов отмечалась первичная функция трансплантата, азотемия приходила в норму в течение первых трех суток. Дисфункция у двух реципиентов (13,3%) была обусловлена развитием острого канальцевого некроза в связи с достаточно длительной тепловой ишемией трансплантата. Все реципиенты выписаны с нормальной азотемией и адекватным диурезом. Из хирургических осложнений на донорском этапе отмечено 2 (13%) интраоперационных кровотечения с конверсией доступа: в одном случае произошла миграция клипсы с культи почечной вены, в другом – отрыв почечной артерии от аорты при ее выделении. Хирургических осложнений на этапе трансплантации родственных почек не отмечалось. В одном случае (6,6%) в связи с длительным острым канальцевым некрозом на фоне ишемически поврежденного трансплантата через 6 месяцев развился стеноз мочеточника, потребовавший бужирования и рестентирования. За анализируемый период выживаемость доноров и реципиентов – 100%, трансплантатов – 93,4%.

Выводы: предоперационное исследование вариантов анатомического строения почечных сосудов у потенциальных родственных доноров позволяет прогнозировать возможные интраоперационные осложнения как у доноров почек, так и у реципиентов, и определяет метод нефрэктомии и тип артериального анастомоза.

РЕКОНСТРУКЦИЯ ОСТИАЛЬНОГО ДЕЛИТЕЛЯ КАК ВАЖНАЯ ЗАДАЧА ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Канаев Е.И.¹, Яремин Б.И.², Миронов А.А.¹, Харитонов Б.И.¹, Колсанов А.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

² Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов», Самарское региональное отделение, Самара

Большее распространение трансплантации почки и тиражирование данной методики делает необходимым поиск надежных и технически простых способов формирования анастомозов при трансплантации ее, особенно в условиях атеросклеротического поражения сосудов. Изучение нормального устья почечной артерии в аорте определяет важным анатомическим образованием нижний край устья артерии, называемый остиальным делителем. Этот участок сосудистой стенки имеет гистологическую макро- и микроскопическую структуру, отличную от обычной стенки. Его важной ролью является рассечение потока аортальной крови, отделение потока, срывающегося в почечную артерию без турбулентности и гемодинамического флаттера. Нарушение нормальной анатомии устьевого делителя приводит, по данным литературы, к повышению риска тромбозов, формированию аневризм, ремоделированию устья почечной артерии. Поиск способа анастомоза артерий при трансплантации почки ставит целью воспроизвести нормальную анатомию и гемодинамику.

На 5 анатомических объектах выполнен классический анастомоз «конец в бок» в две нити, причем узлы были сформированы на углах анастомоза. На 5 трупах был выполнен анастомоз «конец в бок» с трансплантацией аортального устья почечной артерии. На 5 трупах анастомоз по модифицированной технике: угол формирования анастомоза 45°, нижний край анастомоза, соответствующий остиальному делителю, сформирован непрерывным частым швом, наложенным без завязывания узлов, по краям его узлы, далее – шов в одну нить (шов Канаева). С 5 трупов забирали фрагменты почечной артерии и аортальной площадки (нормальная анатомия). Полученные препараты заполняли силиконовой массой, получали слепок, после чего мягкие ткани удаляли. Полученные слепки оцифровывали при помощи сканера Solutionix RexScan III (Центр прорывных исследований «Информационные технологии в медицине» СамГМУ), трехмерную модель загружали в приложение FlowVision (TeSiC, Москва), в котором оценивали линейность кровотока и его объемные характеристики. Выполнили разработанный шов в клинической практике в одном случае.

При оценке результатов выявили, что при использовании стандартной методики анастомоз получается сжатым в вертикальной плоскости, с высоким процентом периферического флаттера и высокой нагрузкой на сосудистую стенку. При использовании трансплантации устья почечной артерии воспроизвести физиологическую гемодинамику не удастся из-за деформации задней полуокружности стенки артерии, так как имплантируемое устье имеет большой диаметр и толщину стенки. При использовании предложенного способа получен расчетный кровоток, максимально приближенный к физиологическому. Таким образом, разработанный способ формирования артериального анастомоза имеет хорошие перспективы клинического внедрения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОТЕКЦИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА НА ЭТАПЕ ЭКСПЛАНТАЦИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Лавринюк Р.П.³, Шамрук В.В.², Кривенко С.И.², Руммо О.О.², Пикиреня И.И.¹

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

² ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

³ УЗ «Брестская областная больница», Брест, Республика Беларусь

Органы и ткани потенциальных доноров (ПД) со смертью мозга (СМ) подвергаются существенным гипоксическим повреждениям, приводящим к глубоким расстройствам гомеостатического контроля. На этапе эксплантации, консервации и транспортировки донорских органов к гипоксическим повреждениям присоединяются ишемически-реперфузионные нарушения, в результате чего донорские органы часто оказываются не в состоянии адекватно и немедленно функционировать после трансплантации. На сегодняшний день не существует доступной терапии данных изменений, поэтому поиск метода фармакологической протекции является актуальной темой исследований в области трансплантации.

Цель: оценить эффективность комплексного применения авторской схемы фармакологической протекции (ФП) на этапе эксплантации.

Материалы и методы. В данное исследование по критериям включения и исключения включены 110 ПД со СМ, возраст которых составил от 18 до 65 лет ($46,9 \pm 9,8$ года). На этапе эксплантации нами была использована схема ФП с применением растворов гепарина, стрептокиназы и эбрантила. Обследуемых разделили на 2 группы: в 1-ю группу включены 110 кадаверных почек от ПД, которым применяли ФП на этапе эксплантации. Во 2-ю группу вошли 110 кадаверных почек от ПД, у которых не использовались ФП на этапе эксплантации. В последующем была проведена оценка функции трансплантата у реципиента в ранний посттрансплантационный период.

Результаты. После констатации СМ и проведения кондиционирования ПД у всех доноров были выполнены эксплантации (100%), при этом мультиорганных заборов в 1-й группе – 68%, во 2-й группе – 32%. При изучении функции почечного трансплантата по степени сохранности выявлены различия по первичной функции, в 1-й группе доля почек с первичной функцией – 65,7%, тогда как во 2-й группе – 39,1% ($\chi^2 = 6,7$, $p = 0,010$).

Выводы. Применение схемы ФП с использованием препаратов: гепарин, стрептокиназа, эбрантил на этапе эксплантации органов и тканей улучшает перфузию почек, что приводит к увеличению частоты первично функционирующего трансплантата.

НОВОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ С МАНУАЛЬНО АССИСТИРОВАННОЙ СИСТЕМОЙ

Садовский Д.Н., Калачик О.В., Коротков С.В., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Введение. Для оптимизации операций в трансплантологии целесообразно применение качественных, простых, доступных и безопасных изделий медицинского назначения отечественного производства. С 2015 года на УП «ФреБор» (г. Борисов, Республика Беларусь) налажено производство изделий медицинского назначения, которые разработаны совместно с ГУ «Минский НПЦ ХТ и Г»: «Магистралы для перфузии органов при эксплантации у умершего донора СКМ-9», «Канюля для перфузии органа при эксплантации», которые показали высокую эффективность, надежность и простоту в использовании. В настоящее время разработаны и готовятся для регистрации новые образцы изделий медицинского назначения.

Материалы и методы. В 2018 году разработан и патентуется новый образец изделия медицинского назначения: устройство для аспирации и ирригации при мануально ассистированной лапароскопической операции.

Цель: изучить результат применения образца изделия медицинского назначения отечественного производства, применяемого в трансплантологии.

Результаты и обсуждение. Разработано устройство для аспирации и ирригации при мануально ассистированной лапароскопической операции, позволяющее без дополнительного оборудования эвакуировать или доставлять жидкость в область операционного поля. Устройство представляет собой полый усеченный цилиндр с внутренней полостью и перфорациями, который соединен через трубку с системой эвакуации жидкости, надевается на один из пальцев кисти и вводится в брюшную полость через мануально ассистированную систему «Hand Access Port». Выполнено 6 операций по родственному забору почек для трансплантации и 7 нефрэктомий почек при различных заболеваниях. Операции выполнялись тремя хирургами. В ходе операции рабочая часть находилась на концевой фаланге пальца кисти хирурга или свободно в брюшной полости. При необходимости ирригации и аспирации жидкости или крови устройство позволяло в полном объеме эвакуировать содержимое брюшной полости. При возникновении кровотечения из мелкого сосуда в 2 случаях устройство не препятствовало захвату места кровотечения между пальцами или перекрытию места кровотечения и позволяло одновременно выполнять аспирацию крови и не требовало введения дополнительного троакара.

Выводы. Использование устройства уменьшает излишние действия и количество дополнительных разрезов на коже, создает благоприятные условия для качественной санации брюшной полости и сокращает время операции.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Назиров Ф.Г., Бахритдинов Ф.Ш., Суюмов А.С., Маткаримов З.Т., Собиров Ж.Г., Махмудов К.О., Ахмедов А.Р., Саатова У.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Узбекистан

Актуальность. На сегодняшний день среди современных наук трансплантология отмечена значительными достижениями и занимает одно из первых мест в развитии медицинских наук XXI века.

Цель исследования: Улучшение непосредственных результатов родственной трансплантации почки путем оптимизации лечебно-диагностической тактики и технических аспектов сосудистой хирургии.

Материал и методы исследования. Проанализированы результаты ТП от живого родственного донора у 159 пациентов с терминальной стадией ХПН (V стадия хронической болезни почек), оперированных в отделении хирургии сосудов и ТП ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» за период 2010–2018 гг. Все пациенты были разделены на две группы по технике наложения венозного анастомоза. Основную группу составили 98 (61,6%) случаев, наблюдавшихся с декабря 2017-го по декабрь 2018 г., при которых ТП выполнялась по новой оптимизированной методике, в группу сравнения вошел 61 (38,4%) случай с 2010-го по декабрь 2017 г., эти пациенты оперированы традиционным способом.

С целью визуализации анатомического строения и ангиоархитектоники сосудов почек, а также оценки их проходимости, имеющей важное значение для последующего проведения сосудистых анастомозов при ТП, всем больным производилась МСКТ-ангиография.

Из 159 почечных трансплантатов в 9 (5,7%) случаях было выявлено наличие двух почечных артерий (добавочные нижне- или верхне-полюсные артерии).

Анастомозы с наружной или общей подвздошной артериями формировались по типу «конец в бок». Так, в 13 (8,2%) случаях использована НПА. В 134 (84,2%) операциях была использована ОПА.

Преимуществом формирования анастомоза с ОПА считаем больший диаметр артерии и меньшее количество лимфатических коллекторов, огибающих ОПА.

При формировании венозных анастомозов в группе сравнения были использованы традиционные методики формирования венозных анастомозов:

- наложение адаптирующего шва на углы анастомоза, затем шьют переднюю и заднюю стенку;
- формирование задней стенки венозного анастомоза на расстоянии;
- четырехточечная методика (наложение четырех швов на углы ромба, далее каждой нитью сшиваются стенки анастомоза).

Особенности нашей хирургической тактики при создании венозных анастомозов заключаются в следующем: после укладывания почечного трансплантата в забрюшинное пространство производится боковое отжатие общей и наружной подвздошной вены над устьем внутренней подвздошной вены. Производится продольная венотомия общей и наружной подвздошной вены над устьем внутренней подвздошной вены. Далее формируется анастомоз между почечной веной и подвздошной веной реципиента. Конец почечной вены подводится к венотомическому отверстию подвздошной вены, производится аппроксимация задних краев вен и сшивается задняя стенка анастомоза между почечной веной трансплантата и подвздошной веной реципиента изнутри. Используют непрерывный обвивной шов, нить полипропилен 6/0. Сшивание задней стенки анас-

томоза начинают с дистального угла анастомоза и двигаются к проксимальному углу. По окончании сшивания задней стенки венозного анастомоза изнутри переходят на переднюю стенку анастомоза. Переднюю стенку венозного анастомоза между почечной веной и подвздошной веной реципиента формируют также непрерывным обвивным швом. Завершают венозный анастомоз на середине передней стенки. Таким образом, формируется венозный анастомоз между почечной веной трансплантата и подвздошной веной реципиента по типу «конец в бок». Накладывают сосудистый зажим на почечную вену и снимают сосудистый зажим с подвздошных вен реципиента.

При выполнении 47 (29,6%) операций почечная вена анастомозировалась с наружной подвздошной веной: 10 (10,2%) случаев в основной группе, 37 (60,7%) – в группе сравнения. В 112 случаях почечная вена анастомозировалась общей подвздошной веной, по 88 и 24 случая в основной и группе сравнения соответственно.

Результаты. По результатам совершенствования тактико-технических аспектов были получены статистически достоверно лучшие результаты по основным интраоперационным временным периодам.

Среднее время холодовой ишемии в основной группе составило $14,1 \pm 0,7$ минуты, тогда как в группе сравнения данный показатель был равен $27,1 \pm 2,3$ ($p < 0,001$). Вторичная тепловая ишемия в среднем составила $35,0 \pm 1,5$ и $45,5 \pm 3,5$ минуты в основной и группе сравнения соответственно ($p < 0,01$).

При сравнении показателей времени формирования венозного анастомоза также наблюдалось преимущество нового метода. Так, период непосредственного формирования венозного анастомоза сократился с $31,8 \pm 2,0$ до $24,5 \pm 0,76$ минуты ($p < 0,01$). Общее время консервации в основной группе в среднем составило $49,9 \pm 1,3$ минуты, в группе сравнения – $74,9 \pm 4,01$ ($p < 0,001$).

Выводы

1. МСКТ-ангиография почек является методом выбора для предоперационной диагностики живых доноров. Достоверная анатомическая информация о паренхиме, артериях и венах донорской почки имеет решающее значение при планировании сосудистой реконструкции при ТП.
2. Усовершенствование способа наложения венозного анастомоза при выполнении родственной ТП больным с терминальной стадией ХПН за счет оптимизации технических аспектов формирования соустья позволяет достоверно сократить период вторичной тепловой ишемии и времени общей консервации трансплантата.

ОЦЕНКА ДВОЙНОЙ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Галеев Ш.Р.¹, Хасанова М.И.², Ситкина К.В.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Реперфузионные повреждения (РП) являются одной из причин ранних дисфункций почечных трансплантатов и влияют на отдаленные результаты их выживаемости. Выраженные РП значительно повышают уровень иммунного ответа, что требует увеличения доз ингибиторов кальциневрина (CNI), усиливающих нефротоксичность и снижающих репаративные возможности. Это заставляет искать новые подходы к иммуносупрессивной терапии (ИСТ), уменьшающие РП и обеспечивающие надежную иммуносупрессию при отсроченном назначении CNI.

Цель исследования: оценить эффективность протокола двойной индукции ИСТ.

Материалы и методы. За период 23.07.2013 – 31.12.2018 в ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ 120 реципиентов получили двойную индукцию ИСТ. Трансплантация почки от посмертного донора выполнена 38 реципиентам, от живого родственного донора – 82. Распределение органов от посмертных доноров осуществлялось на основании наилучших совпадений по А и В локусу главного комплекса гистосовместимости и отрицательным результатам Cross match. Соотношение мужчин и женщин было 1,7 : 1. Средний возраст – $34,6 \pm 0,97$ года. Протокол индукции ИСТ: метилпреднизолон 500, 250, 125, 125, 125 мг – внутривенно в 0, 1, 2, 3 и 4-е сутки; базиликсимаб 20 мг – в 0 и 4-е сутки; антиtimoцитарный иммуноглобулин 50 мг – 0, 1, 2-е и 3-и сутки. С четвертых суток пациенты переходили на базовую ИСТ.

Результаты и их обсуждение. Из 120 пациентов 1 скончался в раннем посттрансплантационном периоде, в 2 случаях был первично не функционирующий трансплантат, у 1 развилось необратимое поражение почечных канальцев ввиду рецидива не диагностированного ранее оксалоза; 116 пациентов выписаны с удовлетворительно функционирующими трансплантатами. Из них выживаемость пациентов/трансплантатов составила в 3 мес. – 1/1; 6 мес. – 0,98/0,98; 12 мес. – 0,97/0,96; 24 мес. – 0,96/0,93; 36 мес. – 0,96/0,92; 48 мес. – 0,94/0,88; 60 мес. – 0,9/0,79 соответственно. Средние показатели уровня креатинина через 3 мес. – $119 \pm 3,17$ мкмоль/л; 6 мес. – $118 \pm 3,62$ мкмоль/л; 12 мес. – $121 \pm 4,57$ мкмоль/л. Применяемый протокол позволяет надеяться, что за счет истощения лейкоцитарного звена снижается степень РП почечного трансплантата и выраженность иммунологического ответа в раннем послеоперационном периоде. На фоне истощения наиболее активных лимфоцитов базиликсимаб предполагает надежную блокаду рецепторов к интерлейкину-2 у вновь созревающих и рекрутируемых CD4+-лимфоцитов. Выраженная индукция ИСТ дает возможность отсрочить назначение CNI и поддерживать их более низкую концентрацию.

Выводы. Применение двойной индукции ИСТ позволяет достичь хороших результатов выживаемости пациентов и трансплантатов, в то же время такие потенциальные положительные эффекты, как скорость восстановления функции почечного трансплантата, а также частота и выраженность нежелательных реакций, нуждаются в разработке методов их оценки и дополнительном анализе.

МЕСТО АЗАТИОПРИНА В СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Парабина Е.В.¹, Миронов А.А.¹, Харитонов Б.И.¹, Колсанов А.В.¹, Яремин Б.И.²

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

² Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов», Самарское региональное отделение, Самара

Трансплантация почки становится рутинным способом лечения пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. На этой стадии развития важной задачей является оценка стоимости и эффективности применяемых препаратов. Метаанализ, выполненный М. Wagner et al., показал, что на фоне применения препаратов микофеноловой кислоты снижается частота потерь трансплантатов примерно на 20% и острых отторжений примерно на 30% против терапии азатиоприном. При этом частота желудочно-кишечных осложнений выше на фоне приема препаратов микофеноловой кислоты, как и частота тяжелых ЦМВ-инфекций. Мы полагаем, что снизить частоту острых отторжений можно путем правильной селекции пациентов на терапию азатиоприном. Исследование выполнено на базе Самарского центра трансплантации органов и тканей Клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. В основную группу включены 20 пациентов после трансплантации почки без факторов высокого иммунологического риска. Контрольную группу составили аналогичные пациенты, сопоставимые по полу, возрасту и времени нахождения на диализе (20 человек). В посттрансплантационном периоде пациенты обеих групп в качестве основного иммуносупрессивного препарата получали такролимус (продолжительная форма), с целевым уровнем сывороточной концентрации C_0 9–11 нг/мл. В контрольной группе пациенты получали препараты микофеноловой кислоты в дозе 1440 мг/сут, в основной – азатиоприн в дозе 100 мг/сут. Оценивали функцию почечного трансплантата, скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), наличие нежелательных побочных реакций у пациентов, качество жизни по шкале KDQOL-36 в течение 18 месяцев после трансплантации. Из 20 пациентов потеря трансплантата отмечена у одного пациента, получавшего иммунотерапию препаратами микофеноловой кислоты, по причине, не связанной с иммуносупрессией (острый венозный тромбоз). В основной и контрольной группах острое отторжение развилось у 2 и 2 пациентов, со сходной тяжестью. В обеих группах отторжение купировано стероидной терапией, без последствий. Лейкопения на фоне применения микофеноловой кислоты не развилась ни у одного пациента, на фоне применения азатиоприна имела место у двух больных. Цитомегаловирусная виремия отмечена в основной группе у одного пациента, в контрольной – у четверых. Данное обстоятельство потребовало проведения дополнительной терапии препаратами валганцикловира. Общая стоимость лечения в основной группе была на 40% ниже, чем в контрольной. Интегральный показатель качества жизни в основной группе, таким образом, выше, чем в контрольной, на 8%. Таким образом, применение азатиоприна вместо препаратов микофеноловой кислоты у определенной категории пациентов может сопровождаться меньшим числом осложнений, меньшими затратами при сохранении приемлемой эффективности.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОРНК В КАЧЕСТВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СОХРАННОСТИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Пирожков И.А., Малышев М.Е., Резник О.Н., Скворцов А.Е., Кузьмин Д.О., Хабирова Т.Г.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Введение. Качество и сохранность донорского органа имеют важнейшее значение для успешности трансплантации и длительности функционирования трансплантата. Точным инструментом, позволяющим проводить раннюю неинвазивную диагностику состояния донорского органа, может послужить определение экспрессии специфичных микроРНК. Такая возможность обусловлена особыми свойствами молекул: микроРНК стабильны в биологических средах, циркулирующие микроРНК могут успешно выделяться из образцов различных тканей, величина экспрессии микроРНК не имеет половых или возрастных различий, количественный анализ экспрессии микроРНК может быть проведен с помощью стандартных лабораторных методик.

Цель исследования: проанализировать профилирование микроРНК и уровень экспрессии специфичных микроРНК в образцах сывороток и нефробиоптатах донорских почек, определить возможности использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических молекулярно-генетических маркеров качества и сохранности донорских органов.

Объект исследования: планируется проведение обследования нефробиоптатов донорских почек и образцов сывороток доноров, поступающих в Санкт-Петербургский координационный центр органного донорства из муниципальных больниц Санкт-Петербурга, а также образцов, находящихся на хранении в биобанке Санкт-Петербургского координационного центра органного донорства.

Методы исследования: биоинформационный анализ, ПЦР в реальном времени, иммуноферментный анализ.

По итогам обзора информационных систем TargetScan, MiRanda, MiRBase и данным научной литературы выявлены наиболее перспективные микроРНК-кандидаты: микроРНК-10, микроРНК-15, микроРНК-20, микроРНК-21, микроРНК-142, микроРНК-146, микроРНК-155, микроРНК-223. В результате выполнения проекта будет изучен диагностический и прогностический потенциал микроРНК при трансплантации донорских органов. Исследование профилирования микроРНК и количественная оценка специфичных микроРНК у доноров позволит расширить представления о молекулярных механизмах повреждения ишемизированного органа, стандартизировать методологию лабораторного обследования и усовершенствовать тактику ведения подобных пациентов. После проведения комплексного исследования выбранных микроРНК-кандидатов будет разработана мультиплексная диагностическая панель микроРНК для оценки качества почечного трансплантата с помощью количественной ПЦР.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ АВ0-НЕСОВМЕСТИМЫМ РЕЦИПИЕНТАМ

*Россоловский А.Н., Хотько Д.Н., Коротких А.А., Осипова О.В., Полозов А.Б.,
Абрамова А.П., Прохоров Р.С., Порхунова О.Ю.*

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени
В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Трансплантация почки на сегодняшний день является наиболее эффективным методом заместительной почечной терапии. Рост пациентов, страдающих ХБП, отмеченный в последние десятилетия, приводит к увеличению числа пациентов, ожидающих донорскую почку, при этом нарастает проблема нехватки донорских органов [Nishimura H., 2018]. Одной из стратегий для решения вопроса является АВ0-несовместимая (нАВ0) трансплантация почки от живого родственного донора.

Преодоление групповой несовместимости позволяет увеличивать количество выполняемых трансплантаций. Выполнение нАВ0-трансплантации показало практически схожие результаты в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению со стандартным протоколом [Opelz G., 2015]. В настоящее время все большим количеством центров выполнение АВ0-несовместимых трансплантаций почки рассматривается как стандартная процедура [Мойсюк Я.Г. и соавт., 2017]. С целью подготовки реципиентов почечного трансплантата используется так называемый «стокгольмский протокол» и его модификации [Сушков А.И., 2013]. Протокол предоперационной десенсибилизации включает использование плазмафереза с целью снижения титра антигрупповых антител, анти-CD20 моноклональных антител с целью блокады синтеза анти А/В антител, а также сывороточного человеческого иммуноглобулина.

Основываясь на успешном опыте отечественных и зарубежных центров, программа трансплантации почки от живого родственного донора в клинике урологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского была расширена за счет выполнения нАВ0-трансплантаций. В период 2017–2018 гг. было выполнено 2 нАВ0-трансплантации почки. Возраст пациентов – 28 и 20 лет. В основу предоперационного кондиционирования и послеоперационной иммуносупрессивной терапии лег адаптированный Стокгольмский протокол.

В первом случае пациентке с 0 (I) группой крови выполнена трансплантация почки от отца 60 лет с группой крови А (II). Исходный титр антител составил 1:32. За 30 суток до оперативного вмешательства применен ритуксимаб в дозе 375 мг/м², назначалась трехкомпонентная (такролимус, метилпреднизолон и мофетиловая кислота) иммуносупрессивная терапия. С целью снижения уровня А/В антител проведено 9 сеансов плазмафереза с замещением 9 л плазмы АВ (IV) группы и 20% альбумином. Согласно протоколу, до операции использовался иммуноглобулин в дозе 0,5 г/кг массы тела. Оперирована по достижению титра антител 1:4. Функция трансплантата немедленная. После операции выполнен сеанс плазмафереза. Титр антигрупповых антител снизился 1:2, приобретенные АТ отсутствуют. Уровень креатинина при выписке – 84 мкмоль/л. Через 2 года после нАВ0-трансплантации почки состояние пациентки удовлетворительное. Признаков отторжения нет. Трансплантат функционирует удовлетворительно. Уровень сывороточного креатинина 105 мкмоль/л, титр анти-В антител IgM – 1:4, IgG – 1:8.

Второй пациент – 20 лет, с 0 (I) группой крови. В качестве донора выступил отец 44 лет с В (III) группой крови. Исходный титр антител – 1:128. Подготовка проводилась по вышеописанной схеме. Учитывая тенденцию к восстановлению титра, в период кондиционирования потребовалось проведение 13 сеансов плазмафереза в течение 5 недель с замещением 20 литрами свежезамороженной плазмы и растворов альбумина. Достигнут титр антител 1:8, определены показания к выполнению трансплантации. Функция трансплантата немедленная. В послеопера-

ционном периоде превентивно выполнен 1 сеанс плазмафереза. Титр антител на 30-е сутки – 1:4, приобретенных – 1:2. Уровень креатинина сыворотки при выписке – 100 мкмоль/л.

Таким образом, нAB0-трансплантация обладает потенциалом для расширения возможностей трансплантации почки. Успешное освоение подобной процедуры позволяет увеличить количество родственных трансплантаций в случае отсутствия совместимого по группе крови донора.

SUPAR КАК МАРКЕР ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

Ранецкая Н.В., Поздняк С.П., Комиссаров К.С., Калачик О.В.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Введение. Инфекционные осложнения являются одной из важнейших причин заболеваемости реципиентов почки и создают не только угрозу функции трансплантата, но и жизни пациентов. Именно поэтому совершенствование диагностики, в том числе поиск новых маркеров, остается актуальным вопросом. Растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (SuPAR) представляет собой свободную (циркулирующую) форму рецептора урокиназы, синтезируемого клетками иммунной системы. При развитии воспаления происходит повышение уровня SuPAR, что ассоциировано с возможным тяжелым течением и неблагоприятным исходом инфекционного процесса.

Цель. Изучить влияние уровня сывороточного SuPAR на течение инфекционного процесса у пациентов с почечным трансплантатом.

Материалы и методы. Определение уровня SuPAR в сыворотке крови было проведено 14 пациентам с трансплантатом почки, 7 из них имели клиничко-лабораторные признаки инфекции мочевых путей. Семь реципиентов почки без признаков инфекции составили группу контроля. В качестве диагностической системы использовалась suPARnostic® Quick Triage. Уровень SuPAR менее 4 нг/мл оценивается как низкий, 4–9 нг/мл – средний и выше 9 нг/мл – высокий. Пороговое значение анализатора составляет 15 нг/мл. Уровень ЦРБ определялся посредством автоматического биохимического анализатора. Статистическая обработка данных производилась с использованием непараметрических методов. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. В группу исследования вошли 10 (71%) женщин и 4 (29%) мужчины. Возраст пациентов с инфекцией составил 33 года [30; 58], в контрольной группе – 45 лет [40,5; 55] ($p > 0,05$). Уровень SuPAR у пациентов с инфекцией мочевых путей 12,8 нг/мл [10,3; 15] – выше, чем у реципиентов без признаков инфекции: 7,6 нг/мл [6,2; 8,2] ($p < 0,05$). Значение ЦРБ у пациентов с инфекцией мочевых путей 115 мг/л [74; 196,5] – выше, чем у реципиентов без признаков инфекции: 1,2 мг/л [0,4; 1,65] ($p < 0,05$). Пять из семи реципиентов (71%) имели высокий уровень SuPAR, при этом у них отмечалось тяжелое течение инфекции, что потребовало применения антибактериальных препаратов резервного ряда.

Выводы. У реципиентов почки с клиничко-лабораторными признаками инфекции мочевых путей уровень SuPAR и ЦРБ выше, чем у здоровых реципиентов. Высокий уровень SuPAR ассоциирован с тяжелым течением инфекционного процесса, что требует назначения антибактериальных препаратов резервного ряда. Таким образом, можно предположить, что измерение SuPAR в дебюте инфекции позволит определить тактику ведения пациентов с целью минимизации осложнений и сокращения сроков пребывания в стационаре.

SUPAR КАК МАРКЕР ВОЗВРАТА ФСГС В ТРАНСПЛАНТАТ ПОЧКИ

Рапецкая Н.В., Поздняк С.П., Комиссаров К.С., Калачик О.В.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Введение. Среди гломерулярных заболеваний фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) отличается наибольшей частотой рецидивирования в почечный трансплантат. В патогенезе заболевания важная роль отведена циркулирующим комплексам, одним из которых является растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (SuPAR).

Цель исследования: изучить возможность использования SuPAR в качестве маркера возврата ФСГС в трансплантат почки.

Материалы и методы. С помощью системы suPARnostic® Quick Triage проведено определение уровня SuPAR в сыворотке крови у 14 реципиентов почечного трансплантата, из них у 7 пациентов был гистопатологически верифицирован возврат ФСГС в трансплантат почки (группа исследования), а оставшиеся 7 реципиентов с иными гломерулопатиями без признаков дисфункции трансплантата составили контрольную группу. Статистическая обработка данных производилась с использованием непараметрических методов. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Половозрастная характеристика пациентов была следующей: 10 (71%) мужчин и 4 (29%) женщины, возраст пациентов с возвратом ФСГС составил 48 лет [41; 54,5], в контрольной группе – 45 лет [40,5; 55] ($p > 0,05$). Статистически значимых различий уровня SuPAR не выявлено. Значение SuPAR в группе исследования составило 12 нг/мл [8,1; 13,2], в контрольной группе – 7,6 нг/мл [6,2; 8,2] ($p > 0,05$).

Выводы. Значимых различий в степени повышения уровня SuPAR в сыворотке крови у пациентов с гистопатологически подтвержденным возвратом ФСГС в почечный трансплантат и реципиентов без признаков дисфункции трансплантата и иными видами гломерулопатий не выявлено. Для оценки возможности использования SuPAR в качестве маркера возврата ФСГС в трансплантат почки и эффективности проводимого лечения требуются дальнейшие исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У РЕЦИПИЕНТОВ С ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИМИ АНТИТЕЛАМИ

Садовский Д.Н., Носик А.В., Нарбин А.В., Калачик О.В.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Введение. Острое отторжение является одной из главных причин потери функции аллографта почки в различные сроки после трансплантации. Особое значение в развитии гуморального иммунного ответа имеют предсуществующие антитела, определяемые в сыворотке пациента до трансплантации. Предсуществующие и *de novo* анти-HLA антитела ассоциированы со снижением отдаленной выживаемости трансплантатов почки.

Цель: изучить влияние предсуществующих анти-HLA антител на результаты трансплантации почки.

Материалы и методы. Ретроспективно изучена 101 история болезни реципиентов почки с уровнем предсуществующих анти-HLA антител более 10%, получивших трансплантат почки от умершего донора в период с 2011-го по 2017 год. Статистический анализ проводили с использованием непараметрических методов. Средние величины представлены в виде медианы с 25% и 75% квартильным интервалом – Ме [25; 75]. Сравнение количественных величин выполняли с помощью U-теста Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. В группу исследования вошли 57 (56,4%) женщин и 44 (43,6%) мужчины; 91 (90%) пациент находился на гемодиализе, у 9 (9%) человек проводился перитонеальный диализ, 1 (1%) реципиент получил аллографт до начала почечно-заместительной терапии. Выявлено 25 (24,7%) случаев антителоассоциированного острого отторжения трансплантата, из них 9 (36%) случаев оказались необратимыми, и реципиенты вернулись на диализотерапию в срок от 1 месяца до 5 лет.

Для сравнительного анализа пациенты разделены на две группы: 1-я группа (реципиенты почки с уровнем предсуществующих антител 0–49%) – 81 пациент (80,2%), 2-я группа (реципиенты почки с уровнем антител 50–95%) – 20 (19,8%). Возраст пациентов в группе 1 составил 44,5 года [36; 53,5], в группе 2 – 43,5 года [31,5; 49] ($p = 0,27$). Не выявлено статистически значимых различий уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации по цистатину С через 12 месяцев после трансплантации. Уровень сывороточного креатинина в группе 1 составил: 90 мкмоль/л [78; 150], в группе 2 – 101 [76; 132] мкмоль/л ($p = 0,68$). Скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин [44; 86] и 69,5 мл/мин [51; 95] соответственно ($p = 0,31$).

Выводы. У пациентов с предсуществующими анти-HLA антителами острое гуморальное отторжение является частым осложнением после трансплантации почки. Несмотря на проводимую терапию, примерно в 1/3 случаев (36%) оно носит необратимый характер. Не установлено зависимости между степенью превышения уровня антител и функциональными характеристиками трансплантата почки в послеоперационном периоде.

СОСТОЯНИЕ АПОПТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Мелеш Т.Н., Новикова И.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Введение. Апоптоз нейтрофилов (Нф) является одним из механизмов контроля выраженности воспалительных реакций в организме и поддержания тканевого гомеостаза.

Цель исследования: изучить активность апоптоза нейтрофилов крови у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Материалы и методы. Обследовано 15 реципиентов почечного аллотрансплантата, средний возраст – $46,5 \pm 14$ лет. Контрольную группу составили 28 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Пациенты (хроническая болезнь почек 5Д стадии) обследовались непосредственно перед операцией, на 1–2-е сутки и через 30 дней после операции. Материалом для исследования служили лейкоциты крови. Оценивали спонтанный (Асп) и стимулированный (Аст) инактивированным *S. aureus* апоптоз после инкубации клеточной взвеси в течение 150 минут при 37 °С по методике А. Gorman (1996). Клетки окрашивали смесью акридинового оранжевого с этидиумом бромидом («Sigma», США), микроскопировали с помощью люминесцентного микроскопа AxioStarplus HBO 50/AC («ZEISS», Германия). Определяли долю апоптотических клеток на 200 сосчитанных нейтрофилов. Результаты обрабатывали методами непараметрической статистики. Различия считали значимыми при $p = 0,05$. Данные представлены как медиана (Ме) и интерквартильный размах (25%; 75%).

Результаты исследования. В дооперационном периоде показатели апоптоза Нф у пациентов были повышены относительно контрольной группы. Так, значения Асп составили 13,0% (8,0; 20,0), тогда как в контроле 6,5% (5,0; 9,5) ($p = 0,03$), и оставались повышенными на протяжении всего периода наблюдения (30 суток), хотя и варьировали в широком диапазоне. У пациентов с максимально повышенной апоптотической активностью (16,0% (12,0; 26,0), $n = 10$) на 1–2-е сутки после аллотрансплантации количество апоптотических Нф снижалось ($p = 0,04$), но к 30-м суткам возвращалось к исходно повышенным значениям. Одновременно у этих же пациентов отмечалась более низкая способность Нф к выработке кислородных радикалов ($p = 0,02$). Такая динамика отсутствовала у пациентов с уровнем апоптоза Нф, соответствующим диапазону нормальных значений. При этом у всех обследованных реципиентов ранний послеоперационный период в указанные сроки протекал без осложнений, дисфункции трансплантата не обнаруживалось.

Выводы. У реципиентов почечного аллотрансплантата в раннем посттрансплантационном периоде выявлен повышенный уровень апоптоза нейтрофилов крови. Увеличение активности апоптоза нейтрофилов сопряжено со снижением их способности к продукции кислородных радикалов.

ИММУНОМОНИТОРИНГ В ДИАГНОСТИКЕ ПОЗДНЕГО КЛЕТОЧНОГО ОТПОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОГРАФТА

Носик А.В.¹, Коротков С.В.^{1, 2}, Смольникова В.В.², Гриневич В.Ю.², Дмитриева М.В.³, Калачик О.В.^{1, 2}, Кривенко С.И.², Пикиреня И.И.¹, Руммо О.О.^{1, 2}

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра трансплантологии, Минск, Республика Беларусь

² ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

³ УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Введение. Позднее отторжение трансплантата почки остается одной из основных причин потери функции аллографта. Верификация данного осложнения затруднительна и сопряжена с необходимостью выполнения биопсии. Методы иммуномониторинга могут усовершенствовать диагностику позднего клеточного отторжения почечного аллографта. Однако в настоящее время не определены биомаркеры, обладающие достаточными диагностическими характеристиками.

Цель. Оценка диагностических характеристик потенциальных биомаркеров позднего клеточного отторжения почечного аллографта.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное, аналитическое, сравнительное в 2 группах исследование по типу «случай–контроль» (44 пациента). В первую группу вошли участники с гистологически подтвержденным поздним клеточным отторжением трансплантата (22 пациента). Вторую группу (СТА) составили реципиенты со стабильной функцией трансплантата (22 пациента). В качестве потенциальных биомаркеров оценивались показатели численности эффекторных CD4⁺-Т-клеток памяти, миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток периферической крови, устанавливаемых при помощи проточной цитофлюориметрии.

Результаты. Оценка диагностических характеристик, потенциальных биомаркеров проводилась с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой (AUC) для абсолютной численности эффекторных CD4⁺-Т-клеток памяти составила 0,711 (95% ДИ: 0,55–0,84), $p = 0,007$. Оптимальным порогом отсечения (cut-off) установлено значение $0,1124 \times 10^9$ кл/л, обладающее чувствительностью 77,3% и специфичностью 63,5%. AUC для абсолютной и относительной численности миелоидных дендритных клеток составили 0,784 (95% ДИ: 0,63–0,89) и 0,758 (95% ДИ: 0,6–0,87) соответственно, при уровнях значимости $p = 0,0001$ и $p = 0,0004$ соответственно. Оптимальные пороги отсечения соответственно $0,0512 \times 10^9$ кл/л (чувствительность 72,7%, специфичность 72,7%) и 0,87% лимфоцитов (чувствительность 84,6%, специфичность 63,6%). Для абсолютной и относительной численности плазмацитоидных дендритных клеток AUC составила соответственно 0,7 (95% ДИ: 0,55–0,83) и 0,68 (0,51–0,8), при уровнях значимости $p = 0,01$ и $p = 0,0357$. Оптимальные cut-off соответственно $0,0024 \times 10^9$ кл/л (чувствительность 36,6%, специфичность 100%) и 0,085% (чувствительность 77,3%, специфичность 59,1%).

Заключение. Полученные данные показали, что уровень в крови дендритных клеток и уровень хелперных эффекторных Т-клеток памяти могут обоснованно считаться диагностическими маркерами поздней реакции отторжения трансплантата почки.

РАННИЙ ВЫБОР ТАКТИКИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ДИСПАНСЕРНО-ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СОСТОЯЩИХ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Гоголев Д.В.¹, Чичагова Н.А.¹, Скворцов А.Е.¹, Ананьев А.Н.¹, Резник О.Н.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Введение. Введение стандартизированного подхода к комплексному обследованию пациентов перед включением в лист ожидания почечного трансплантата способствовало раннему выявлению повреждения коронарного русла, что рассматривается основным фактором, снижающим качество жизни и ранней летальности. Перспективное назначение иммуносупрессивной терапии предполагает повышение кардиоваскулярных рисков в группе пациентов, ранее перенесших коронарные катастрофы и эпизоды реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы. Исследовалась частота рецидивов коронарных катастроф у пациентов с почечным трансплантатом, включенных в лист ожидания после реваскуляризации миокарда в течение 5 лет (48 человек). Для этой группы пациентов применялась ранняя конверсия на ингибиторы mTog (на девятой неделе послеоперационного периода), с целью минимизации эффекта периферического вазоспазма, стабилизации липидного профиля, и как следствие, снижения риска возникновения острого коронарного синдрома. В числе обследуемых мужчины составили 60,1%, женщины – 39,9%, возраст от 35 до 68 лет. Ранняя конверсия проводилась 32 пациентам (66,7%), 16 человек (33,3%) получали комбинированную терапию ингибиторами кальциневрина и микофенолатов. Критериями отказа от препаратов mTog явились: выраженная отечность, ассоциированная с приемом препаратов, косметические дефекты заживления тканей, значимые для пациентов.

Результаты. Частота рецидивов острого коронарного синдрома, приведшего к повторной реваскуляризации миокарда, в группе пациентов, принимающих препараты mTog, составила 9,4% (3 человека); в контрольной группе – 31,3% (5 человек).

Выводы

1. Стандартизированный подход к обследованию пациентов перед включением в лист ожидания почечного трансплантата существенно снижает риски возникновения кардиоваскулярных осложнений в период нестабильного функционирования трансплантата (ассоциированного с необходимым уровнем концентрации иммуносупрессантов в плазме крови).
2. Учитывая исходные данные, полученные в дотрансплантационном периоде, представляется возможным раннее определение тактики патогенетической терапии для предотвращения иммунологического конфликта, исключаяющей основные факторы риска повреждения коронарного русла («раннее программирование иммуносупрессивной терапии»).

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Готье С.В.^{1, 3}, Цирульникова О.М.^{1, 3}, Арзуманов С.В.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Трансплантация почки и поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го типа обладает массой преимуществ: улучшенное качество жизни, нормализация углеводного обмена, стабилизация или улучшение состояния вторичных осложнений сахарного диабета, предотвращение развития диабетической нефропатии в пересаженной почке. Однако высокий риск периперационных осложнений приводит к необходимости применения жестких критериев селекции донорской поджелудочной железы и реципиентов, и как следствие, к значительному уменьшению доступности данного вида хирургической помощи.

Материалы и методы. С января 2010-го по март 2019 года выполнено 40 сочетанных трансплантаций почки и поджелудочной железы. Трансплантация почки выполнялась по общепринятой методике в левую подвздошную область, трансплантация панкреатодуоденального комплекса – в правую подвздошную область с венозным оттоком в систему нижней полой вены и с дренированием экзокринного в мочевого пузыря (n = 19), тощую кишку (n = 10), 12-перстную кишку (n = 11).

Результаты. Медиана ишемии панкреатодуоденального комплекса составила 6,2 часа [3,9–11,1], при этом этап обработки трансплантата занимал в среднем 1,4 часа [1,2–2,4]. Первичная функция трансплантата поджелудочной железы наблюдалась в 95,0% (n = 38). Стойкая нормогликемия была достигнута к 7-м суткам после операции. Нормализация уровней инсулина и С-пептида в крови наступала к концу месяца после операции. Доля ранних хирургических осложнений составила 32,5% (n = 13), в том числе тромбоз поджелудочной железы – 10% (n = 4), несостоятельность анастомозов – 15% (n = 6). Выписаны из стационара 90,0% (n = 36) пациентов от общего числа, с функционирующим почечным трансплантатом – 87,5% (n = 35), с функционирующим трансплантатом поджелудочной железы – 75,0% (n = 30). Максимальный срок наблюдения за реципиентами составил 8,7 года. Пятилетняя выживаемость реципиентов составила 83,8%, пятилетняя выживаемость почечного трансплантата – 77,0%. Годичная выживаемость трансплантата поджелудочной железы составила 63,3%, пятилетняя – 55,5%. Метод дренирования экзокринного секрета не имел статистически значимого влияния на выживаемость реципиентов. Но в отдаленном периоде кишечное дренирование показало бесспорное преимущество перед пузырным, осложнявшимся рецидивирующей гематурией (~9,1%), персистирующей инфекцией мочевыводящих путей (~31,7%), ацидозом и гиповолемией (~47,3%).

Выводы. Ключом к улучшению отдаленных результатов сочетанной трансплантации является профилактика осложнений раннего послеоперационного периода, которая должна включать строгую селекцию потенциальных реципиентов, прецизионную хирургическую технику на всех этапах вмешательства и эффективную антикоагулянтную терапию.

САРКОМА КАПОШИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Иванова Е.С.¹, Столяревич Е.С.^{1, 2, 3}, Артюхина Л.Ю.¹, Ким И.Г.², Котенко О.Н.¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

³ Кафедра нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Введение. Реципиенты солидных органов имеют повышенный риск развития саркомы Капоши. Главным в лечении посттрансплантационной саркомы Капоши является снижение режимов иммуносупрессивной терапии (ИСТ) до минимально возможного уровня, при этом сохраняя функционирующий почечный трансплантат (ПТ). Пациентам с посттрансплантационной саркомой Капоши, как правило, назначаются ингибиторы пролиферативного сигнала (ИПС), реже применяется химиотерапия (ХТ).

Цель работы: проанализировать клинические характеристики, режимы лечения и выживаемость ПТ пациентов с саркомой Капоши.

Материалы и методы. В исследование включены 18 пациентов после аллотрансплантации почки (АТП) с саркомой Капоши в период наблюдения с 2010-го по 2019 г.: 13 (72,2%) мужчин, 5 (27,8%) женщин. Возраст пациентов составлял от 22 до 64 лет (средний возраст $48,8 \pm 10,6$ года). Медиана срока после АТП составила 9,2 месяца (7,2; 20,7). Уровень креатинина крови на момент постановки диагноза – 0,16 ммоль/л (0,12; 0,21), уровень протеинурии – 0,1 г/сут (0,08; 0,2).

Результаты. Чаще наблюдалась кожная форма саркомы Капоши – 16 человек (88,9%). У 2 пациентов была висцеральная форма саркомы Капоши: у одного – кожно-висцеральная форма, у другого – изолированная висцеральная форма. Большинству пациентов была выполнена коррекция ИСТ с назначением препаратов ингибиторов пролиферативного сигнала (ИПС) – 16 человек (88,9%). Из них 12 пациентов получали эверолимус, 4 пациента – рапамицин. Лишь двум пациентам не выполнялась конверсия: один пациент с висцеральной формой саркомы Капоши умер менее чем через месяц после постановки диагноза; второй пациент с ВИЧ-инфекцией самостоятельно отменил ИСТ, и ПТ нормально функционировал через 10 лет после отмены. ИПС комбинировались с кортикостероидами и сниженной дозой ингибиторов кальциневрина у 14 пациентов: у 8 – с циклоспорином, у 6 – с такролимусом. Два пациента получали терапию ИПС только в сочетании с кортикостероидами; 8 пациентов (44,4%) помимо коррекции ИСТ получали курсы химиотерапии проспидином (ИПС + ХТ). Трехлетняя выживаемость ПТ у пациентов после конверсии на ИПС и пациентов после конверсии на ИПС + ХТ не различалась и составляла 87,5 и 85,7% соответственно ($p = 0,84$). В выделенных группах на период последнего лабораторного контроля не различались уровни креатинина крови (0,21 ммоль/л (0,12; 0,3) и 0,21 ммоль/л (0,19; 0,43), $p = 0,69$) и протеинурии (0,18 г/сут (0,1; 0,2) и 0,5 г/сут (0,14; 1,25), $p = 0,19$).

Заключение. Чаще всего саркома Капоши развивалась у реципиентов ПТ в течение первого года после АТП. Большинству пациентов выполнена конверсия ИСТ с назначением ИПС, реже требовалось проведение ХТ. Трехлетняя выживаемость ПТ после конверсии на ИПС и после конверсии на ИПС + ХТ не различалась.

КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ УТРАТЫ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Денисов В.К., Захаров В.В., Олещенко Н.Д., Комисаренко Э.Э., Онищенко Е.В., Голубова Т.С., Захарова О.В., Варибрус С.А.

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Цель: оценить клинические особенности и социальные последствия утраты функции почечного трансплантата.

Материал и методы. С 1986-го по 2019 год в трансплантационном центре Донецкого клинического территориального медицинского объединения выполнено 725 трансплантаций почек. Изучены 106 реципиентов, которые жили более одного года после трансплантации почки и вернулись к диализному лечению в связи с утратой функции трансплантата. Необратимая поздняя дисфункция аллотрансплантата почки составила 80% потерь трансплантатов и 16,5% пула диализных пациентов в Центре. Пациенты были разделены на две группы: 1) с быстрым ($19,4 \pm 2,6$ месяца) и 2) со сравнительно медленным ($42,3 \pm 0,8$ месяца) темпами утраты функции трансплантата с соотношением 1:1,8.

Результаты. Существенными клиническими признаками у реципиентов почек, которые вернулись к лечению гемодиализом, были низкая толерантность к уремии, склонность к формированию гематом, развитию инфекций, плохо контролируемая анемия, диализная артериальная гипотония, сложности формирования сосудистого гемодиализного доступа. Мы считаем оптимальным возобновление гемодиализа после достижения концентрации креатинина крови 0,5–0,7 ммоль/л. Сроки возврата к лечению гемодиализом реципиентов с поздней дисфункцией почечного трансплантата зависели от их психологического состояния, уровня депрессии, желания убедиться в необратимости произошедших изменений в пересаженной почке, опасений, что ведение гемодиализа будет способствовать ухудшению функции трансплантата. Позднее начало гемодиализа имело место в 64,2% случаев, это снизило ожидаемую продолжительность жизни в 2,6 раза. Мотивы, социальные обязательства и уровень образования реципиентов, степень психологической поддержки родственников и медицинского персонала оказали большое влияние на решение о выборе тактики лечения после утраты функции почечного трансплантата.

Большинство пациентов хотели быть включенными в лист ожидания для повторной трансплантации, но это было возможно только в 50% случаев, повторные трансплантации были выполнены в 15 (14,2%) случаях. В 4 (3,8%) случаях родственное донорство почки имело место как при первой, так и при повторной трансплантации. Повторная трансплантация повысила выживаемость пациентов и улучшила качество их жизни. Тем не менее прогноз при последующих трансплантациях оказался хуже, чем при первичных пересадках. Максимальная выживаемость первично пересаженного почечного трансплантата превысила 29 лет (наблюдение продолжается) в сравнении с максимальными 10 годами после четвертой по счету трансплантации почки одному и тому же пациенту.

Выводы. Хроническая нефропатия аллотрансплантата является важным и специфическим источником пула диализных пациентов. Пациенты с утраченной функцией почечного трансплантата требуют усиленной социальной поддержки, своевременного возврата к диализному лечению и ретрансплантации.

ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ 2003–2018 гг.)

*Семенова Е.В.¹, Владимиров П.А.², Винокуров А.Ю.², Важенин С.О.²,
Вахитов К.М.², Карлов К.А.², Оточкин В.В.^{1, 2}, Черняков И.С.²*

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

После аллотрансплантации почки (АТП) у больных с развитием опухолей важным является выбор тактики лечения. Большинство реципиентов почечного трансплантата (ПТ) с наличием опухолей имеют хороший прогноз после оперативного лечения, если новообразование выявлено на ранней стадии заболевания. Выживаемость пациентов определяется эффективностью хирургического лечения и модификацией протоколов иммуносупрессивной терапии (ИСТ) после АТП.

Цель работы: определить оптимальный режим иммуносупрессивной терапии при возникновении опухолей различной локализации у реципиентов ПТ.

Материалы и методы. Мы обследовали 272 пациента после АТП с 2003-го по 2018 г.; 252 (93%) реципиентов не имели новообразований. Новообразования различной локализации (кожа, вульва, предстательная железа, молочная железа, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, опухоль нативных почек, опухоль почечного трансплантата) были выявлены у 19 (7%) пациентов: 6 (31,6%) женщин, 13 (68,4%) мужчин. В 47,4% случаев развитие опухоли обнаруживалось <4,5 года после АТП (из них у 77,8% до 60 лет), 52,6% – развитие опухоли >4,5 года после АТП (из них у 80% до 60 лет). 13 пациентов получали терапию: циклоспорин (CsA) + микофеноловая кислота (MPA) + стероиды, 5 пациентов – такролимус (Tas) + MPA + стероиды, 1 пациент – MPA + стероиды. Нескольким больным было выполнено радикальное хирургическое лечение. У 13 пациентов иммуносупрессивная терапия была изменена: Tas + эверолимус (EVE) + стероиды – 4 пациента, CsA + EVE + стероиды – 9 пациентов.

Результаты. Из 12 реципиентов почечного трансплантата, которые получали иммуносупрессивные препараты с использованием схемы: CsA / Tas + EVE + стероиды, 8 пациентов остались живы, 4 пациента умерли, в то время как в группе без эверолимуса 5 пациентов умерло. Больные, которые получили хирургическое лечение, специфическую противоопухолевую терапию в сочетании с модификацией ИСТ, живы.

Заключение. Приоритетом является лечение онкозаболевания, что определяет продолжительность жизни. Радикальная хирургическая тактика лечения и противоопухолевая терапия в соответствии со стандартом лечения, а также перевод на оптимальный режим ИСТ (с использованием ингибиторов пролиферативного сигнала (m-TOR I) – эверолимус – позволит увеличить выживаемость реципиентов ПТ. Возможно использование и-кальциневрина и назначение m-TOR I. Но уровень и-кальциневрина в крови предпочтительно сохранять в минимально возможных пределах. Целесообразно учитывать факторы риска развития опухолей у больных после АТП и превентивно модифицировать иммуносупрессивную терапию с использованием m-TOR I.

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ

Чичагова Н.А.¹, Гоголев Д.В.¹, Ананьев А.Н.¹, Резник О.Н.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Введение. По данным многочисленных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти независимо от других факторов риска. Известно, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек в десятки раз выше, чем у лиц с сохранной функцией. Сам факт наличия хронической болезни почек является отдельным фактором кардиоваскулярного риска. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является серьезной причиной острого повреждения почек и представляет актуальную проблему в клинической практике. Мы стремились оценить взаимосвязь между выполнением коронароангиографии (КАГ) и возникновением КИН трансплантата.

Материалы и методы. Это одноцентровое ретроспективное исследование, проводившееся в период с 2016-го по 2019 г., включало 62 пациента с пересаженной почкой (средний возраст – $53,2 \pm 1,52$ года, 37 мужчин и 25 женщин) с жалобами на приступы ангинозных болей за грудиной, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Всем пациентам выполнялось плановое обследование: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД, ЭхоКГ. При выявлении патологических изменений проводились стресс-ЭхоКГ и коронароангиография. КИН трансплантата определялась как увеличение креатинина после КАГ на 26,5 мкмоль/л или в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования. Всем пациентам, которым было показано выполнение КАГ, проводилась профилактика КИН – внутривенное восполнение объема 0,9% физиологическим раствором натрия хлорида со скоростью 1,0 мл/кг/ч в течение 6 ч до и после процедуры.

Результаты. В результате обследования у 41 (66,13%) пациента были отмечены признаки повреждения коронарного русла (девиация сегмента ST до 2 мм, высокое стояние зубцов T, нарушения ритма по типу частой экстрасистолы). 34 пациентам из этой группы (82,93%) выполнена КАГ, по результатам которой произведено стентирование коронарного русла. При анализе лабораторных показателей (в частности, уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPi через 48 и 72 ч после внутрисосудистого введения контрастного вещества во время процедуры КАГ) осложнений в виде КИН трансплантата у пациентов не наблюдалось.

Выводы. На сегодняшний день представляется очевидным, что успех трансплантации органов и тканей зависит не только от хирургической техники и адекватной иммуносупрессивной терапии, но и от соматического статуса реципиента. Высокая частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у реципиентов почечного трансплантата требует применения высокотехнологичных методов лечения, в частности коронароангиографии и стентирования. Адекватная гидратация перед процедурой КАГ является простой и эффективной превентивной мерой, что доказано в крупных исследованиях. В большинстве случаев рентгенконтрастное исследование является планируемой процедурой, и клиническая значимость проблемы повреждения почечного трансплантата может быть сведена к минимуму при своевременной коррекции модифицируемых факторов риска и проведении профилактических мероприятий.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНОЙ С ПОЧЕЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Семенова Е.В.¹, Владимиров П.А.², Винокуров А.Ю.², Важенин С.О.²,
Вахитов К.М.², Карлов К.А.², Оточкин В.В.^{1, 2}, Черняков И.С.²*

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

Цель работы: определить тактику ведения больной с почечным трансплантатом (ПТ) при выявлении ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Пациентка, 51 год, ХБП 5-й ст. на фоне длительной артериальной гипертензии, сопутствующая патология – псориаз. Была выполнена аллотрансплантация трупной почки в 2012 г. Донор и реципиент были негативны по ВИЧ-инфекции. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) включала в себя базиликсимаб, такролимус (Тас), микофеноловую кислоту (МРА), стероиды. Функция почечного трансплантата была снижена (сывороточный креатинин 0,150–0,170 ммоль/л). Через 6 месяцев возникло острое Т-клеточное отторжение ПТ, одновременно с признаками токсичности и-кальциневрина. После внутривенного введения 1,5 г метилпреднизолона отторжение было купировано, и функция ПТ стабилизировалась (креатинин 0,187–0,191 ммоль/л). ИСТ была изменена: доза МРА увеличена с 720 до 1080 мг/сут, уровень Тас 4 нг/мл. Через 2 года возник папилломатоз наружных половых органов и тела. ИСТ была скорректирована вновь: эверолимус (EVE) + Тас + стероиды (произведена конверсия МРА на EVE). Количество папиллом значительно уменьшилось и новых не появлялось. Функция ПТ оставалась на прежнем уровне. Суточная потеря белка – 0,14–0,16 г. Однако через 2 года возникло обострение псориаза, с отсутствием эффекта от лечения. ИСТ была скорректирована: произведена конверсия с Тас на МРА 1440 мг/сут, назначен EVE 2,75 мг/сут, метилпреднизолон 6 мг/сут. Обострение псориаза было купировано. Функция ПТ улучшилась (креатинин в крови 0,146–0,142 ммоль/л). СПБ 0,2–0,3 г. Через 6 лет после АТП (2017 г.) была выявлена ВИЧ-инфекция с высокой степенью активности (вирусная нагрузка HIV – 10 000 000 and CD4 + Т-клеток – 216).

Результаты. Пациентка наблюдалась инфекционистом. Профилактически получала изониазид и бисептол. Была назначена антиретровирусная терапия (HAART): ралтегравир 0,4 мг, эфавиренз 0,6 мг, ламивудин 0,3 мг. Была произведена коррекция иммуносупрессии: майфортин 1440 → 1080 → 720 мг + эверолимус (2,75–3 мг) + метилпреднизолон (6 мг). HAART (3–6–9–11–12 месяцев): HIV вирусная нагрузка – 895, затем негативный результат; CD4 + Т-клетки – 261–250–314–299–304; CD8 + Т-клетки – 322–266–304–296–278 соответственно). Функция ПТ стабильна: сывороточный креатинин 0,136 ммоль/л, СПБ – 0,29 г.

Заключение. При возникновении ВИЧ-инфекции у больной после трансплантации почки тактика лечения та же, что и у нетрансплантированных больных – назначение противовирусной терапии с учетом лекарственных взаимодействий. Необходимы минимизация общего объема иммуносупрессивной терапии и профилактика оппортунистических инфекций.

АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

*Назирова Ф.Г., Ибадов Р.А., Бахритдинов Ф.Ш., Суюмов А.С., Маткаримов З.Т.,
Собиров Ж.Г., Махмудов К.О., Ахмедов А.Р., Саатова У.М.*

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Узбекистан

Актуальность. По данным мировой литературы, хроническая почечная недостаточность (ХПН) снижает качество жизни больных, приводит к ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Материал исследования. Проанализированы результаты проведенного нами исследования потенциальной потребности в гемодиализе и родственной трансплантации почки в нашей стране.

Результаты. Всего в 2018 г. по республике зарегистрированы 107 659 больных хронической болезнью почек с показателем заболеваемости 3272,3 на 1 млн населения. Из данного числа 23 261 пациентов имеют ХПН (21,6%; 707,0 на 1 млн населения). При этом терминальная фаза отмечена в 13,8% случаев (3210 пациентов; 97,6 на 1 млн населения), на программном гемодиализе находится только 11,8% (2753 пациента; 83,7 на 1 млн населения), а родственная трансплантация почки произведена 123 пациентам. По данным Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT), в 2016 г. в мире выполнено 89 823 ТП, из которых 36 149 (40,2%) составили операции с использованием трансплантата от живого донора. Показатель общего количества ТП вырос на 6,5% по сравнению с 2015 годом [GODT 2016].

В 2018 г. уровень обеспеченности диализом в нашей стране составил 83,7 на 1 млн населения, а обеспеченность ТП – 3,7 на 1 млн населения.

Данные показатели являются сравнительно низкими по сравнению с Россией (обеспеченность диализом – 153,7 и ТП – 9,0 на 1 млн населения) и значительно низкими по сравнению с Японией, где показатель уровня обеспеченности диализом составляет 2379,4, а ТП – 15 на 1 млн населения.

Расчетная потребность в трансплантации почки на население Республики Узбекистан составила 75 на 1 млн человек, для взрослых пациентов 61,6, детей – 10,1, подростков – 3,3 по данным GODT. Исходя из опыта США потенциальная потребность в трансплантации составляет 45 на 1 млн населения, причем для детей данный показатель равен 6,0, а для взрослых 37,0 на 1 млн населения.

В абсолютных показателях расчетная потребность в Узбекистане по состоянию на 2018 г. выглядит следующим образом: всего 2468 пациентов потенциально нуждаются в ТП, при этом количество пациентов детского возраста составило 331.

Таким образом, исходя из опыта ведущих стран с развитой трансплантологической службой, в Узбекистане расчетная потребность в проведении гемодиализа составляет 21 000–40 000 пациентов (638–1215 на 1 млн населения в Европе и США), с соответствием реальных показателей на уровне 6,9–13,1% (2753 больных), в свою очередь потенциальная потребность в родственной пересадке почки с учетом средне-европейских значений (37 на 1 млн нас.) и по данным GODT (75 на 1 млн нас.) составляет 1152–2468 операций в год, из которых в настоящий период достигнуто 5–10,7% (123 трансплантации).

Выводы

1. Определены расчетные показатели потенциальной потребности в гемодиализе и выполнении РТП в Узбекистане у больных хронической почечной недостаточностью с учетом данных GODT.

2. С учетом растущей потребности больных ХПН в гемодиализе, а также развивающейся трансплантационной хирургией почки требуется дальнейшее формирование нефрологических центров или отделений на базах областных клинических подразделений и внедрение рабочих групп специалистов для регистрации и учета пациентов с хронической почечной недостаточностью, формирования «листа ожидания» и динамического мониторинга больных на гемодиализе и после трансплантации почки.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ PANCREAS DONOR RISK INDEX В КАЧЕСТВЕ КРИТЕРИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пинчук А.В.¹, Дмитриев И.В.¹, Сторожев Р.В.¹, Шмарина Н.В.¹, Балкаров А.Г.¹, Анисимов Ю.А.¹, Кондрашкин А.С.¹, Лоньшаков Д.В.¹, Калашник Р.С.^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж

До настоящего времени поджелудочная железа (ПЖ) остается органом, который наиболее часто признается не пригодным для последующей трансплантации, поэтому грамотный отбор доноров является одним из ключевых факторов успеха трансплантации ПЖ (ТхПЖ).

В качестве возможного критерия прогнозирования выживаемости трансплантатов ПЖ в 2010 г. D.A. Axelrod et al. был предложен Pancreas Donor Risk Index (PDRI), включающий следующие факторы: возраст, пол, этническая принадлежность, рост, индекс массы тела (ИМТ), уровень креатинина сыворотки крови, причина смерти донора, сроки холодовой ишемии и методика ТхПЖ. Выявленными факторами риска дисфункции трансплантата ПЖ оказались: возраст донора старше 45 лет, ИМТ донора более 30 кг/м², а также необратимая остановка кровообращения как причина смерти донора.

Однако в некоторых одноцентровых исследованиях были получены удовлетворительные результаты ТхПЖ от доноров старше 45 лет, а также от доноров с ИМТ более 30 кг/м² (Boggi U. et al., 2005; Salvalaggio P.R. et al., 2007; Fridell J.A. et al., 2011). О важности такого фактора, как время тепловой ишемии при эксплантации ПЖ, свидетельствуют результаты 903 ТхПЖ от доноров со смертью мозга и 72 ТхПЖ от асистолических доноров, выполненных за период с 1993-го по 2008 г., с достоверно не различающейся 1, 3 и 10-летней выживаемостью трансплантатов ПЖ (Bellingham J.M. et al., 2011). Анализ результатов более 1000 ТхПЖ, выполненных в Великобритании в период с 2006-го по 2010 г., не выявил значимых различий в однолетней выживаемости трансплантатов и реципиентов ПЖ в зависимости от типа донора, чему способствовал прецизионный отбор асистолических доноров ПЖ (Muthusamy A.S. et al., 2012). Кроме того, по данным ретроспективного исследования W.H. Korr et al. (2016), субоптимальный уровень сывороточного креатинина донора не оказывает влияния на результаты ТхПЖ и выживаемость трансплантатов ПЖ.

При принятии решения об эксплантации ПЖ учитываются и другие факторы, не включенные в PDRI. Анализ результатов исследования I. Decreamer et al. (2004) не выявил дозозависимого влияния вазопрессорной поддержки кровообращения донора на результаты ТхПЖ. По результатам исследования R. Motallebzadeh et al. (2017), злоупотребление алкоголем в анамнезе у доноров ПЖ не оказывает влияния на 1- и 5-летнюю выживаемость трансплантатов и реципиентов ПЖ. Кроме того, противоречивыми являются данные о влиянии на частоту хирургических осложнений и потери трансплантата в раннем послеоперационном периоде гипернатриемии (более 145–150 ммоль/л) у донора (Sanchez-Hidalgo J.M. et al., 2018).

Таким образом, в настоящее время отсутствует единое мнение о влиянии различных показателей донора на исход ТхПЖ. Являясь одним из критериев прогнозирования результатов ТхПЖ, PDRI позволяет выявить клинически значимые факторы риска дисфункции трансплантата ПЖ на донорском этапе. Решение о пригодности ПЖ принимается центром трансплантации после оценки ПЖ на этапах кондиционирования донора, эксплантации, в том числе после холодовой перфузии *in situ*, а также при подготовке к трансплантации на «back-table».

**5. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ,
 ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НА ФОНЕ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Готье С.В.^{1, 2}, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Захаревич В.М.^{1, 2}, Колоскова Н.Н.¹, Попцов В.Н.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Захаревич Н.Ю.¹, Гольц А.М.¹, Закирьянов А.Р.¹, Ахмадзай Р.Л.¹, Поздняков О.А.¹, Кирьяков К.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра трансплантологии и искусственных органов, Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии, Москва

Трансплантация сердца была и остается единственным радикальным и в то же время ограниченным количеством доступных 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 выполняемых трансплантаций сердца. Увеличение числа больных с рефрактерной ХСН, тяжесть их исходного состояния, сопутствующая патология и дефицит донорских органов в совокупности создают условия для активного применения различных систем вспомогательного кровообращения. Возможность обеспечить высокое качество жизни при использовании систем является ключевым аспектом стратегии развития механической поддержки кровообращения.

Цель – оценка и сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов, перенесших имплантацию осевого насоса по поводу критической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 17 пациентов с критической сердечной недостаточностью, на этапе подготовки к оперативному вмешательству и перенесших имплантацию системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н с 2012 г. по март 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Средний возраст реципиентов составил $52,64 \pm 10,61$ (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, а в 5 (29,42%) – постинфарктная систолическая дисфункция левого желудочка. С целью замещения насосной функции ЛЖ сердца использовалась миниатюрная имплантируемая система для вспомогательного кровообращения АВК-Н (Россия). Обследование сопровождалось определением функционального состояния пациентов в соответствии с классом сердечной недостаточности по NYHA, класса INTERMACS, проведением теста с шестиминутной ходьбой и оценкой качества жизни с помощью опросника качества жизни SF-36.

Результаты. Имплантация системы длительной механической поддержки кровообращения приводила к быстрому регрессу проявления сердечной недостаточности, значимому приросту фракции изгнания ЛЖ ($p = 0,0005$), уменьшению КДО ЛЖ ($p = 0,009$), КСО ($p = 0,001$), а также давления в легочной артерии ($p = 0,001$). Оценка показателей качества жизни продемонстрировала многократный рост физического ($p = 0,0005$) и ролевого физического функционирования ($p = 0,001$), социального ($p = 0,0009$) и эмоционального функционирования ($p = 0,0009$), жизне-

способности ($p = 0,006$), а также уровня психологического здоровья ($p = 0,001$). Толерантность к физическим нагрузкам возростала на 244,16% по сравнению с исходными предоперационными показателями. Сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов после имплантации осевого насоса и контрольной группы условно здоровых респондентов продемонстрировал, что физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, было выше в группе условно здоровых респондентов ($p = 0,00002$ и $0,0073$ соответственно). При этом оба компонента у пациентов после имплантации левожелудочкового обхода соответствовали средним и повышенным показателям качества жизни. Напротив, 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. Данный факт означает, что помимо возможности длительного ожидания донорского сердца пациент с имплантированным осевым насосом получает уникальное восстановление физической и психоэмоциональной активности, соответствующее группе здоровых респондентов.

Заключение. Применение системы длительной механической поддержки кровообращения у пациентов с критической сердечной недостаточностью приводит к значительному улучшению всех компонентов качества жизни, в ряде случаев достигающих показателей здорового населения.

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ЭКМО НА БАЗЕ КАНАЛЬНОГО ЦЕНТРОБЕЖНОГО НАСОСА

Кулешов А.П., Иткин Г.П.

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

Методы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) незаменимы в условиях реабилитации нарушенной насосной функции сердца. Используемые системы отличаются минимальной инвазивностью. Сегодня в клиниках применяется преимущественно зарубежная аппаратура, а в области экстракорпоральных систем нет российских конкурирующих аналогов. Для обеспечения оперативной поддержки жизни пациентов в условиях терминальной стадии сердечной недостаточности разрабатывается отечественный вариант системы экстракорпоральной вспомогательной поддержки кровообращения. Целью работ в данной области является создание портативной, легкой, эффективной и универсальной системы на базе канального центробежного насоса (КЦН) с учетом современных достижений в области проектирования медицинского приборостроения.

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» разработан и оптимизирован для производства образец КЦН, способного выполнить задачи перекачивания крови в условиях высоких диапазонов перепада давления, наблюдаемых при использовании различных типов оксигенаторов, применяемых в процедуре ЭКМО. Основным отличием используемого насоса является проектирование проточного тракта рабочего колеса на основе сформированных каналов постоянного сечения, что способствует созданию условий ламинарного потока крови внутри них. Планируется, что отечественная система будет включать КЦН, блок привода и управления, блок питания, систему магистралей, дополнительные компоненты и инновации. Система будет рассчитана на применение различных вариантов оксигенатора.

Для обеспечения стабильного вращения ротора с помощью магнитной муфты изготовлен образец портативного электромагнитного привода. Режим работы ЭКМО достигается при вращении привода в диапазоне 3000–3500 об/мин. В данном режиме КЦН способен создать параметры гемодинамики 200–300 мм рт. ст. при расходе в 2,5–5 л/мин, достаточные для поддержки кровообращения взрослого пациента. Планируется разработка и реализация адаптивных алгоритмов синхронизации с ритмом собственного сердца для управления приводом и обеспечения возможности использования системы в режиме пульсации. Разработанная конструкция рабочего колеса позволила получить минимальные вихревые потоки и достаточно высокую ламинарность течения жидкости. Предельные сдвиговые напряжения составили 127 Па при 4000 об/мин, при максимально допустимых значениях 150 Па, что указывает на предполагаемые низкие показатели гемолиза.

В условиях импортозамещения создание российского аналога системы экстракорпоральной поддержки кровообращения применительно для систем ЭКМО очень важно, ввиду высокого числа проводимых операций и нестабильной, дорогостоящей поставки зарубежных комплектов аналогов. Поэтому дальнейшее усовершенствование и реализация этих систем позволит снизить зависимость от импорта.

РАЗРАБОТКА БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ АДАПТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКАМИ ИСКУССТВЕННОГО СЕРДЦА

Щербачев А.В.¹, Кудашов И.А.¹, Шукин С.И.¹, Иткин Г.П.², Бучнев А.С.², Бычков Е.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)», кафедра медико-технических информационных технологий, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенными среди существующих причин смерти. Мировая статистика приводит численные значения двадцати трех миллионов больных, находящихся на разных стадиях сердечной недостаточности. В настоящее время в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет более 50% от общей смертности. При терминальной форме сердечной недостаточности (ТСН) «золотым стандартом» является трансплантация донорского сердца (ТС).

Однако из-за дефицита донорских органов невозможно провести трансплантацию сердца всем нуждающимся. Поэтому в последние десятилетия для лечения больных с ТСН интенсивно развиваются и внедряются в клиническую практику методы механической поддержки кровообращения МПК (искусственное сердце, аппараты вспомогательного кровообращения, экстракорпоральная мембранная оксигенация), которые используются в качестве так называемого «моста» при двухэтапной ТС. Кроме того, существует категория пациентов, для которых применение систем МПК является единственным способом продления жизни. К ним относятся пациенты, которые имеют сопутствующие заболевания, являющиеся противопоказаниями к ТС, и не могут быть реципиентами.

В процессе разработки новых систем МПК одним из основных важнейших этапов является проведение исследований, с помощью которых можно оценивать эффективность функционирования насосов, как в условиях нормы, так и при моделировании ТСН.

Для успешного проведения подобных испытаний в настоящее время на базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и факультета «Биомедицинская техника» МГТУ им. Н.Э. Баумана разрабатывается биотехническая система адаптивного управления желудочками искусственного сердца (ИЖС).

Разрабатываемая биотехническая система на основе информации о величине объема ИЖС будет управлять движением мембраны ИЖС, включенного в состав гидродинамического стенда, имитирующего сосудистую систему. Блок управления ИЖС должен обеспечивать реализацию механизма Франка–Старлинга, т. е. регуляцию ударного выброса в зависимости от конечно-диастолического объема ИЖС. Данный механизм основан на прямой зависимости конечно-диастолического объема и ударной работы сердца.

ЭНЕРГЕТИКА СОКРАЩЕНИЯ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Иткин Г.П.¹, Бучнев А.С.¹, Кулешов А.П.¹, Сырбу А.И.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», кафедра физики живых систем, Москва

Как известно, основные методы механической поддержки кровообращения (МПК) направлены на поддержание системного кровообращения и уменьшение работы сердца. При этом, как правило, эффективность работы МПК с точки зрения уменьшения работы сердца оценивают на основании расчета площади замкнутой внутри желудочковой кривой «давление–объем» (Д–О). В последние десятилетия с развитием техники эхокардиографических исследований диаграмму Д–О стали использовать для оценки потребления кислорода миокардом MVO_2 , которая линейно связана с ударной работой желудочка сердца (площадь диаграммы Д–О + потенциальная энергия), представляющей остаточную энергию, запасенную в миофибриллах в конце систолы, которая не преобразована во внешнюю работу желудочка. В условиях сердечной недостаточности (СН) диаграмма Д–О смещается вправо с увеличением КДО и уменьшением КСО, при этом минимум диаграммы Р–О соответствует повышению КДД и КДО. При этом работа сердца уменьшается, что свидетельствует также о снижении в этих условиях MVO_2 . Последнее можно рассматривать как включение механизма адаптации миокарда к новым условиям. Несмотря на это, снижение артериального давления приводит к снижению коронарного кровотока, который может не обеспечить потребность миокарда в кислороде даже при меньшей механической работе сердца. Нами выдвигается несколько иная концепция об оценке биоэнергетики сердечного сокращения в условиях МПК. Суть данной концепции основана на известных фундаментальных работах, посвященных биоэнергетике сердца, которые показывают, что основным параметром, который определяет потребление сердцем кислорода, является внутрижелудочковое давление, или аортальное давление является главным гемодинамическим показателем MVO_2 . При этом для анализа MVO_2 был предложен индекс «напряжение–время» или TTI – tension-time index, умноженный на ЧСС. Данный индекс относится к потреблению кислорода на 100 г миокарда и не зависит от его массы. Конечно, для более точной оценки MVO_2 необходимо от расчета TTI перейти к расчету напряжения в стенке желудочка сердца, которое, если применить закон Лапласа, может быть выражено уравнением:

$$S = TTI \times R/2h,$$

где R – внутренний радиус желудочка в конце диастолы; h – усредненная толщина стенки желудочка.

На основе этого можно вывести коэффициент оценки эффективности работы системы МПК:

$$K_{эфф} = S1/S2,$$

где $S1$ – напряжение в стенке желудочка без МПК; $S2$ – напряжение в стенке желудочка при МПК.

В докладе будет показано преимущество с точки зрения энергетики сокращения сердца режима сопульсации по сравнению с режимом контрпульсации в системах модуляции скорости оборотов роторного насоса.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ МНОГОУРОВНЕВАЯ МОДЕЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Сырбу А.И.^{1, 2}, Иткин Г.П.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», кафедра физики живых систем, Москва

Роторные насосы вспомогательного кровообращения прочно вошли в клиническую практику для поддержания пациентов с терминальной сердечной недостаточностью. Однако продолжают работы по созданию новых моделей насосов, которые обладали бы улучшенными характеристиками и минимизировали побочные эффекты. Для оценки работы насосов вспомогательного кровообращения в различных режимах необходимо наличие модели сердечно-сосудистой системы, которая описывает различные типы регуляции большого круга кровообращения.

Целью данной работы является создание компьютерной модели системы кровообращения, которая описывала бы механизмы регуляции сердечной деятельности и могла бы использоваться как для исследования эффективности механической поддержки кровообращения (МПК), так и для студентов-медиков для моделирования различных патологических состояний организма.

Модель построена в компьютерной среде Simulink и включает в себя большой круг кровообращения, состоящий из левого желудочка сердца, артерий, периферических сосудов и вен. Модель учитывает нервную регуляцию сердечной деятельности и сосудистого русла, текущую потребность тканей в кислороде и скорость утилизации углекислого газа. Частота сердечных сокращений и сила выброса определяются как каналом нервной регуляции, так и механизмами Франка–Старлинга и законом Анрепа, что важно при моделировании подключения насосов вспомогательного кровообращения. На модели можно воспроизводить различные патофизиологические состояния организма: изменение физической активности организма (изменение уровня потребления кислорода), сердечную недостаточность, кровопотерю, электрокардиостимуляцию, введение котахоламинов и другие. Данные воздействия моделируются как в условиях без МПК, так и в условиях изменения режимов МПК.

НАШ ОПЫТ В РАЗРАБОТКЕ СИСТЕМЫ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА НА БАЗЕ РОТОРНЫХ НАСОСОВ КРОВИ

Бучнев А.С., Дробышев А.А., Кулешов А.П., Иткин Г.П.

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

Основная цель данного исследования – разработать и исследовать систему генерации пульсирующего потока крови роторных насосов в системе обхода левого желудочка сердца ОЛЖ.

Материалы и методы. Метод генерации пульсирующего потока основан на параллельном подключении к роторному насосу (РН) шунта (Ш) с регулируемым клапаном (РК), обеспечивающим периодическое открытие и закрытие шунта. В качестве РК использовался разработанный нами соленоидный клапан с возможностью регулирования степени закрытия и открытия Ш. Разработанная система электронного управления РК обеспечивает двухфазную работу клапана: период закрытия и период удержания клапана с использованием широтно-импульсной модуляции. Данная конструкция обеспечивает минимальное потребление энергии РК. Дополнительно была введена схема, обеспечивающая фазовый сдвиг работы системы относительно «сердечного выброса» для получения режима контрпульсации.

Сравнительная оценка работы насоса Rotaflow (Maquet Inc.) в пульсирующем и непрерывном режиме проводилась на универсальном двухкруговом гидродинамическом стенде (ГС), состоящем из искусственного желудочка сердца ИЖС (насос Medos-80 с пневмоприводом Синус-ИС), аортального резервуара, регулятора системного сопротивления, венозного резервуара, правого желудочка (непульсирующий насос АВК-Н), регулятора легочного сопротивления и резервуара «легочные вены – левое предсердие». В режиме ОЛЖ вход вспомогательного насоса подключался по схеме «левый желудочек – аорта». В качестве правого желудочка использован осевой насос системы вспомогательного кровообращения АВК-Н (Россия).

Основные измеряемые параметры – давление в аорте, предсердное давление, давление в желудочке сердца – измерялись с помощью датчиков давления Edwards (США). Аортальный поток и потоки в насосе измерялись с помощью ультразвукового расходомера TS420 (фирма Transonic Systems, Inc, США). Данные сигналов давления и расхода, получаемые во время испытаний на ГС, регистрировались на многоканальный модуль измерения параметров давления и расхода Ангиотон фирмы (Biosoft–М, Россия). Помимо ОЛЖ данная конструкция стенда позволяет моделировать работу вспомогательного устройства в режиме ЭКМО, искусственного сердца (ИС) и бивентрикулярного обхода (БВО).

В режиме ОЛЖ система «насос–шунт» работала в кардиосинхронизированном режиме со пульсации. При этом на ГС моделировали состояние нормы (Н) и сердечной недостаточности системы (СН). Гемолизные исследования системы генерации пульсового потока проводили при расходе крови 5 л/мин и перепаде давления 100 мм рт. ст. в пульсирующем и неппульсирующем режимах. Для сравнительной оценки гемодинамической эффективности метода использовали: индекс аортальной пульсации I_p , энергию эквивалентного давления ЕЕР и избыточную гемодинамическую энергию SHE.

Результаты. Индексы в пульсирующем режиме по сравнению с неппульсирующим режимом увеличились: I_p в 4 раза, индекс ЕЕР на 7,36% и индекс SHE увеличивался в 10 раз. Сравнение гемолиза насоса Rotaflow пульсирующего и неппульсирующего потока практически не показало значимых отличий. При этом индекс НИН находился в пределах $0,0015 \pm 0,001$. Полученные результаты показывают эффективность метода генерации пульсирующего потока для роторных насосов неппульсирующего потока без модуляции скорости.

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

Иткин Г.П.¹, Иткин М.Г.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Department of Radiology and Pediatrics, Penn Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA. USA

На сегодняшний день лимфообращение все еще остается малоизученной областью в общей системе кровообращения. Это связано с трудностями получения инструментальной оценки лимфопотоков в жизненно важных органах и целостном организме. Однако с применением новых методов лимфографии стало возможным преодолеть этот пробел. В последние годы появились работы, которые связывают сердечную недостаточность с патологией лимфообращения.

Одной из наиболее обсуждаемых тем становится связь лимфообращения с повышением венозного давления в процессе развития хронической сердечной недостаточности. В частности, из-за повышенного венозного давления прекращается лимфоотток из лимфоузлов и основного резервуара лимфы – узла грудного потока. Это приводит к отеку многих жизненно важных органов, который наблюдается при хронической сердечной недостаточности (легкие, почки, печень и др.). Одним из радикальных методов лечения данной патологии является снижение венозного давления в области выхода лимфы из грудного потока с помощью вспомогательных механических систем. Предложен по аналогии с термином «механическая поддержка кровообращения» (MSC) новый термин – «механическая поддержка лимфообращения» (MSLC), и рассмотрены основные принципы данных систем и их практическая реализация.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ АППАРАТА МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ НАСОСА ДИСКОВОГО ТИПА

Чернявский А.М., Жульков М.О., Головин А.М., Головина Е.О., Фомин В.М., Караськов А.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

Дефицит донорских органов способствует более активной разработке портативных систем вспомогательного кровообращения. По данным регистра общества по трансплантации сердца и легких, за последние годы количество имплантаций систем механической поддержки сердца как первого этапа перед трансплантацией сердца выросло до 50%. В России сдерживается расширение этого вида помощи по причине отсутствия широкого спектра отечественных моделей, разрешенных к применению. Поэтому отечественные исследования в области разработки и внедрения систем вспомогательного кровообращения являются наиболее актуальными и востребованными.

Материалы и методы. Сотрудниками НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина совместно со специалистами ИТПМ им. С.А. Христиановича и ООО «Импульс-проект» создан опытный образец насоса дискового типа. Для проведения гемолитических испытаний дискового насоса был создан гидродинамический стенд. Методика испытаний заключалась в оценке уровня свободного гемоглобина плазмы (pHb), получаемого с помощью забора проб крови в процессе работы насоса с параметрами: производительность 5,0 л/мин, перепад давления 80 мм рт. ст. Было проведено 6 экспериментов. На основании полученных данных были рассчитаны стандартизированные индексы гемолитического индекса (НИН и МИН). Исследование биосовместимости проводилось на крупных млекопитающих (свинья). Трех животным весом 90–115 кг выполнена паракорпоральная имплантация аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса дискового типа по схеме «левое предсердие – аорта». Срок послеоперационного наблюдения составил 1 мес.

Результаты. Разработаны и реализованы протоколы стендовых испытаний по изучению гемолитического индекса и имплантации дискового насоса крупному млекопитающему в эксперименте. Полученные результаты стендовых испытаний доказали безопасность использования насоса вязкого трения в качестве устройства для механической поддержки кровообращения, среднее значение уровня свободного гемоглобина не превысило 10 мг%. Первая серия экспериментов ($n = 3$) на животных продемонстрировала высокую биосовместимость изделия. Основные показатели гемодинамики и кислотно-щелочного равновесия находились в пределах нормы. Морфологические и гистологические исследования почек, печени и легких не выявили наличия зон ишемии или тромбоэмболии.

Заключение. Разработанный протокол исследований гемолитических свойств насоса дискового типа позволяет дать объективную информацию о травмобезопасности устройства по отношению к форменным элементам крови (эритроцитам). Результаты первых стендовых экспериментов и исследования на животных предполагают проведение дальнейших работ по модернизации опытного образца устройства для механической поддержки кровообращения на основе насоса вязкого трения.

КОМПЛЕКС УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ДЛЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА – «СТРИМ КАРДИО»

Хубутия М.Ш.¹, Шемакин С.Ю.¹, Филатов И.А.², Невзоров А.М.³

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ООО «БИОСОФТ-М», Москва

³ ООО «ДОНА-М», Москва

До недавнего времени трансплантация сердца рассматривалась в качестве единственного радикального метода лечения тяжелых форм застойной сердечной недостаточности (СН), однако реальная клиническая практика, характеризующаяся устойчивым дефицитом донорских органов, не позволяет обеспечить всех нуждающихся в помощи пациентов. Поиск путей альтернативного лечения этой категории больных велся давно, но только минувшее десятилетие открыло возможность решения проблемы лечения застойной СН с использованием имплантируемых систем вспомогательного кровообращения.

В России разработан и успешно применяется «Аппарат вспомогательного кровообращения – носимый (АВК-Н)». Полученный уникальный клинический опыт стал основой для разработки системы нового поколения – «Комплекса универсального для механической поддержки насосной функции левого и правого желудочков сердца – «СТРИМ КАРДИО» (Регистрационное удостоверение № РЗН 2018/6908 от 12 марта 2018 г.) на базе ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» совместно с ООО «ДОНА-М» и ООО «БИОСОФТ-М». Комплекс может применяться для моно- и бивентрикулярного обходов желудочков сердца, что стало возможным благодаря созданию специальных насосов для правого и левого желудочков сердца. Значительно уменьшены габариты и масса экстракорпоральных компонентов и имплантируемых насосов за счет применения уникальной конструкции гидравлической системы и электромагнитного преобразователя. Энергопотребление комплекса обеспечивают современные автономные источники питания и встроенное микропрограммное обеспечение. В режиме левожелудочкового обхода время работы комплекса от одного источника составляет 12 часов. В состав носимых экстракорпоральных компонентов входит два устройства: блок управления и автономный источник питания, при этом резервный источник питания находится в блоке управления и может поддерживать автономную эксплуатацию комплекса в течение 5 часов. Управление комплексом может осуществляться с помощью дистанционного пульта или планшетного компьютера с использованием беспроводного интерфейса. Система дистанционного мониторинга работы комплекса позволяет определять расчетные значения расхода крови.

В 2018–2019 годах проведены первые имплантации комплекса в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ России и ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Клинические наблюдения продолжаются.

ЭФФЕКТЫ ВЫСОКИХ ДОЗ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ АППАРАТНОЙ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Калашник Р.С., Платонов В.С.

БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж

Аппаратная нормотермическая перфузия предоставляет возможность фармакологического воздействия за счет транспорта лекарственных средств на структуру и функции органа как *ex vivo*, так и *in situ*. Известный иммуносупрессивный эффект глюкокортикостероидов (ГКС) проявляется за счет блокады экспрессии рецепторов генов цитокинов и самих цитокинов в антиген-презентирующих клетках (АПК) и Т-лимфоцитах, ведущей, как следствие, к снижению экспрессии МНС, и реализуется за счет рецептор-опосредованных изменений генной экспрессии.

В 1970-х гг. было выполнено несколько экспериментальных исследований, посвященных изучению эффектов воздействия высоких доз ГКС (метилпреднизолон) во время проведения гипотермической перфузии *ex vivo* донорских почек млекопитающих с последующей трансплантацией (Tremann J.A. et al., 1975, 1976; Dvorak K.J. et al., 1976; Toledo-Pereyra L.H. et al., 1978), в результате которых было установлено, что применение метилпреднизолон при длительной гипотермической перфузии в дозе более 1 г/л перфузата вело к выраженному повреждению донорских почек. Однако спустя несколько десятилетий появились данные о том, что продолжительная гипотермическая перфузия донорских почек приводила к 50%-ной летальности экспериментальных животных по причине первично не функционирующего нефротрансплантата вследствие развития острого гуморального отторжения (Gilligan J.B. et al., 2004). Публикаций, посвященных экспериментальному изучению эффектов воздействия высоких доз ГКС при нормотермической перфузии *ex vivo* донорских почек, не обнаружено.

Кроме того, основываясь на феномене взаимодействия Т-клеточного рецептора (TCR) с молекулами МНС как центральном и объединяющем трансплантационный и противоопухолевый иммунитет, представляется возможной попытка экспериментального моделирования «ускользания» донорского органа от ответа иммунной системы реципиента, а применение с этой целью высоких доз ГКС мотивируется полученными данными об усилении дексаметазоном в дозах 10^{-9} – 10^{-5} М экспрессии programmed cell death 1 (PD-1), ингибирующего активации Т-лимфоцитов (Xing K. et al., 2015).

Таким образом, с целью изучения потенциального улучшения качества донорских органов за счет предполагаемого изменения их иммуногенности, возможно проведение экспериментального исследования влияния аппаратной нормотермической перфузии *ex vivo* донорских органов консервирующим раствором, содержащим высокие дозы ГКС с поддержанием их постоянной концентрации в перфузате на протяжении нескольких часов, с последующей трансплантацией. В качестве точек исследования предполагается анализ: 1) экспрессии МНС на мембранах различных клеток донорского органа, в т. ч. лейкоцитов-«пассажилов»; 2) митотической активности клеток нефротрансплантата; 3) проапоптической активности клеток донорского органа, опосредованной активацией ГКС-рецепторов.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ СУБНОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ АППАРАТНОЙ ПЕРФУЗИИ ПОЧЕК КРЫСЫ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Калашник Р.С.¹, Платонов В.С.¹, Атякишин Д.А.², Степанов Д.С.¹

¹ БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

В настоящее время аппаратная перфузия рассматривается как альтернатива статической холодной консервации донорских органов. Одним из преимуществ применения перфузионных технологий в органном донорстве является возможность фармакологического воздействия на структуру и функции органа за счет транспорта лекарственных средств.

Цель. Изучение влияния субнормотермической аппаратной перфузии *ex vivo* почек крысы раствором, содержащим высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС), с возможностью улучшения качества донорских органов.

Материалы и методы. Предварительный эксперимент был проведен на 8 беспородных крысах-самцах массой от 250 до 280 г. Экспериментальные животные были разделены на 4 опытные группы. В первой ($n = 2$) и второй ($n = 2$) группах эксплантация почек производилась после 10-минутного периода асистолии. Время эксплантации почек *en bloc* – 6–7 мин. Период тепловой ишемии составил 18–19 мин. После канюляции аорты *ex vivo*: в первой группе произведен флашинг в течение 5 мин 0,9%-ным физиологическим раствором, во второй в течение 150 мин выполнялась субнормотермическая (28–30 °C) аппаратная перфузия 0,9%-ным физиологическим раствором со скоростью 20 мл/мин, концентрацией метилпреднизолона 0,5 мг/мл. В третьей ($n = 2$) и четвертой ($n = 2$) группах эксплантация почек производилась при сохраненном кровотоке. Время эксплантации почек *en bloc* – 9–10 мин. Период тепловой ишемии составил 2–3 мин. После канюляции аорты *ex vivo*: в третьей группе выполнялся флашинг в течение 5 мин 0,9%-ным физиологическим раствором, в четвертой – в течение 150 мин выполнялась субнормотермическая (28–30 °C) аппаратная перфузия 0,9%-ным физиологическим раствором со скоростью 20 мл/мин, концентрацией метилпреднизолона 0,5 мг/мл. После флашинга или перфузии почки были фиксированы 10%-ным нейтральным раствором формалина для последующего гистологического исследования.

Результаты исследования. При гистологическом исследовании препаратов отмечены менее выраженные во второй и четвертой группах, нежели в первой и третьей: 1) дистрофические изменения дистальных и проксимальных канальцев, стромы как коркового, так и мозгового слоя; 2) очаговый отек стромы коркового и мозгового слоев; 3) отек наружного и внутреннего листков капсулы Шумлянско-Боумана. Кроме того, в препаратах второй и четвертой групп выявлены умеренно расширенные и запустевшие сосуды стромы и капиллярная сеть клубочков с единичными эритроцитами в просвете, в отличие от препаратов первой и третьей групп, в которых отмечено выраженное неравномерное полнокровие капиллярной сети клубочков и сосудов стромы.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности дальнейшего экспериментального изучения влияния субнормотермической аппаратной перфузии *ex vivo* почек крысы раствором, содержащим высокие дозы ГКС, с целью улучшения качества донорских органов. Необходимыми точками дальнейшего исследования следует рассматривать экспрессию антигенов МНС I класса и цитокинов, про- и антиапоптотическую активность, определяемые с помощью иммуногистохимических методов.

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В БЛАГОВЕЩЕНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ В 60-е ГОДЫ ПРОШЛОГО ВЕКА

Пчелина И.В., Глянецев С.П.

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России,
Хабаровск

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой
хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

В настоящее время методы вспомогательного кровообращения (ВК) широко используются в сердечно-сосудистой хирургии и в качестве «моста» для трансплантации, и в качестве длительной поддержки кровообращения («моста» к выздоровлению). Однако история внедрения в практику этих методов в литературе представлена недостаточно.

Впервые в мире исследования в области ВК в эксперименте в 1947–1955 гг. провел в Институте хирургии АМН СССР В.П. Демихов, предложив идею пересадки в грудную клетку дополнительного сердца в помощь больному органу. В конце 1950-х гг. создание устройств для механической поддержки кровообращения началось в США (С. Кроуфорд, М. ДеБейки, Д. Лиотта и др.). В 1963 г. под руководством Б.В. Петровского в Институте клинической и экспериментальной хирургии МЗ РСФСР разработку и изучение в эксперименте аналогичных устройств начала группа В.И. Шумакова. С 1967 г. аналогичные исследования начались на кафедре общей хирургии Благовещенского мединститута (БГМИ) группой врачей под руководством Я.П. Кулика.

В 1968 г. Кулик предложил оригинальный способ механической поддержки функции левого желудочка сердца при развитии тяжелой формы сердечной недостаточности (СН). Быстрое подключение экстракорпоральной системы к сосудистому руслу пациента обеспечивалось посредством одной двухпросветной канюли (А.с. № 286145) по схеме «левый желудочек – аорта», введенной через верхушку сердца (А.с. № 281744). За счет малой емкости системы необходимость в донорской крови отсутствовала. Адекватная перфузия организма поддерживалась в течение 2 часов и обеспечивала выживание животного.

В дальнейшем после ряда усовершенствований это устройство было использовано в клинике при частичном и полном обходе левого желудочка. Раздвигающаяся канюля конструкции Кулика (А.с. № 326960, 1970) решила проблему газовой эмболии, для профилактики регургитации была применена муфта из полиуретана, феномен инжекции был устранен уменьшением диаметра выходного отдела трубки канюли до 5 мм и увеличением площади сечения в области устья коронарных артерий за счет перфорации ниже конического сужения. Холодовую фибрилляцию предупреждал теплообменник, поддерживающий t перфузируемой крови $+37^{\circ}\text{C}$. Технические инновации Кулик объединил и применил при разработке аппарата для лечения острой СН и реанимации (приоритетная справка № 60574/20 от 18.06.1971), искусственного желудочка сердца (ИЖС, 1971) для длительного ВК. Большая производительность и надежность насоса поддерживалась двумя независимыми системами с быстрым переходом от ручного к механическому приводу. Способ получил название «ВК с ортоградным возвратом крови» (1972) и был применен в клинике БГМИ у 6 больных с 1 летальным исходом.

Созданный Куликом образец ИЖС в миниатюре умещался в руке хирурга и состоял из канюли, насоса, емкости, заполненной раствором, близким по химическому составу к крови. Аппарат использовался в клинике при остановке сердца и получил название «реаниматор».

Применение моноventрикулярного и бивентрикулярного шунтирования сердца с ортоградным возвратом крови при острой СН Кулик рассматривал как новый подход к решению вопроса

показаний к замене сердца. Кроме того, он доказал возможность использования ВК в клинике во время операций на сердце под гипотермией при коррекции некоторых врожденных и приобретенных пороков сердца и сегментарной резекции нисходящего отдела аорты.

Исследования по проблеме ВК продолжились с открытием в 1974 г. в Благовещенске Проблемной научно-исследовательской лаборатории ВК МЗ РСФСР, уровень исследований которой был отмечен на I Всесоюзном симпозиуме по ВК (Ташкент, 1980) как крупный научно-практический центр.

О работах Я.П. Кулика хорошо знали и поддерживали их Б.В. Петровский и Г.М. Соловьев, не раз бывавший в Благовещенске.

6.

**КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ,
ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ
И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ МОЖЕТ ЗАВИСЕТЬ ОТ ВОЗРАСТА ДОНОРА

Бабенко В.А.^{1, 2}, Силачев Д.Н.^{1, 2}, Горюнов К.В.², Певзнер И.Б.^{1, 2}, Попков В.А.², Зорова Л.Д.^{1, 2}, Плотников Е.Ю.^{1, 2}, Зоров Д.Б.^{1, 2}, Сухих Г.Т.²

¹ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

В настоящее время в многочисленных доклинических исследованиях показана эффективность использования мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток (ММСК) для терапии повреждений, вызванных ишемией, травмой или воспалением. Клинические случаи нейродегенеративных заболеваний и ишемии мозга чаще всего встречаются у возрастных доноров, в связи с этим для применения собственных ММСК в терапевтических целях необходимо учитывать особенности физиологии этих клеток, связанные с влиянием возраста донора.

Целью исследования являлось сравнение влияния возраста донора мезенхимальных стромальных клеток на физиологию этих клеток и на терапевтическую эффективность ММСК при травме головного мозга.

Функционирование митохондрий, окислительный стресс и процессы аутофагии в ММСК оценивали с помощью специфических флуоресцентных зондов и проточной цитофлуориметрии. В клетках также оценивали активность сенесценс-ассоциированной бета-галактозидазы, являющейся маркером старения клеток, а также пролиферацию клеток. Терапевтические эффекты ММСК оценивали по неврологическому статусу животных после введения клеток крысам с экспериментальной травмой мозга. Было выявлено, что для ММСК от взрослых пациентов характерен более высокий уровень продукции активных форм кислорода (АФК), причем генерация АФК имела митохондриальную локализацию. Также в ММСК от взрослых пациентов было обнаружено увеличение активности процессов аутофагии, о чем свидетельствовало значимое увеличение количества аутофагосом и аутофаголизосом, а также кислых лизосом в клетках. Сравнительный анализ кинетик роста стволовых клеток показал, что ММСК из тканей взрослых пациентов обладают более низкой скоростью пролиферации. Кроме того, было выявлено накопление липофусцина в ММСК от возрастных доноров. Для ММСК, полученных из костного мозга крысят и взрослых крыс, наблюдались схожие изменения в анализируемых параметрах. Помимо этого, для культуры ММСК из старых крыс характерна более высокая активность бета-галактозидазы. Все описанные изменения коррелировали со снижением терапевтического эффекта данного типа стволовых клеток при повышении возраста доноров. Оценка восстановления неврологического статуса у крыс после черепно-мозговой травмы показала, что терапия клетками от взрослых животных значительно менее эффективна по сравнению с ММСК, полученными из крысят. Таким образом, у ММСК от взрослых доноров наблюдается накопление маркеров старения, снижение пролиферативного индекса и развитие окислительного стресса. Было выявлено, что клетки от взрослых животных обладают значительно меньшей нейропротекторной эффективностью.

Работа поддержана грантом Президента РФ МД-2065.2018.4.

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ КАК СПОСОБ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОНОРСКОГО МАТЕРИАЛА: МОДИФИЦИРОВАННАЯ ТЕХНИКА ПЕРЕДНЕЙ ГЛУБОКОЙ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ С ФЕМТОСОПРОВОЖДЕНИЕМ

Белодедова А.В., Антонова О.П., Малиюгин Б.Э.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Цель: оценить эффективность и безопасность модифицированной техники передней глубокой послойной кератопластики (ГППК) с фемтолазерным сопровождением и созданием интрастромальных туннелей как способа рационального использования донорского материала.

Материалы и методы. В исследование вошло 29 пациентов (29 глаз) с кератоконусом III–IV стадии по классификации Амслера. С помощью фемтосекундного лазера Femto LDV Z8 (Ziemer) во время осуществления ламеллярного реза происходило создание интрастромальных туннелей. После окончания работы фемтосекундного лазера туннели раскрывались шпателем, куда затем с помощью канюли 27G вводился стерильный воздух в объеме около 1,5 мл, до момента отделения резидуальной стромы от Десцеметовой мембраны (ДМ) – формирования «большого пузыря». Успешное выполнение ГППК позволяло сохранить ДМ донора и использовать ее у другого реципиента для проведения эндотелиальной кератопластики.

Результаты. В 19 случаях из 29 (65,5%) проведения ГППК по модифицированной методике операция закончилась успешно, отделение резидуальной стромы от ДМ произошло с формированием «большого пузыря». В 8 случаях (27,5%) операцию удалось так же завершить, как ГППК, однако расслаивание пришлось выполнять вручную. Всего в 2 случаях из 29 (6,9%) в связи с перфорацией ДМ был осуществлен переход на сквозную кератопластику (СКП). Все пациенты показали статистически достоверные улучшения по оцениваемым критериям (НКОЗ, КОЗ, Кmax, пахиметрия, индекс асимметрии поверхности и индекс регулярности поверхности) по сравнению с дооперационными значениями.

Выводы. Полученные результаты показали, что модифицированная методика проведения ГППК с фемтосопровождением является эффективной и безопасной, позволяет снизить риск перфорации ДМ и завершить операцию с сохранением ДМ донора с последующим проведением эндотелиальной кератопластики другому реципиенту. Данный подход позволяет рационально использовать донорский материал, сократить время проведения операции, а также получить хорошие клинично-функциональные результаты у пациентов в послеоперационном периоде.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ДЕЛЬФИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Большов А.В., Ахмад Ю.А., Третьяк С.И.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,
Республика Беларусь

Введение. В настоящее время накоплен определенный опыт лечения пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом с использованием аллотрансплантации культур клеток паращитовидных желез. Вместе с тем малое количество публикаций по этой теме и полное отсутствие рандомизированных клинических исследований делает невозможным проведение систематического анализа научной литературы. Недостаток информации диктует необходимость поиска других подходов к изучению проблемы, одним из которых может являться использование методов оценки мнений экспертов (таких как метод Дельфи).

Цель: сформулировать основные проблемы применения клеточных технологий в лечении послеоперационного гипопаратиреоза и определить возможные пути их решения на современном этапе и в будущем.

Материалы и методы. Исследование проводилось в виде анонимного анкетирования группы из 11 экспертов, имеющих определенные компетенции в изучаемой области. В первом туре участникам было предложено самим сформулировать основные (по мнению эксперта) проблемы использования клеточных технологий в лечении пациентов с гипопаратиреозом, а также возможные пути их решения. По результатам первого этапа были составлены опросники второго тура исследования мнения экспертов. Для оценки согласованности мнений экспертов был рассчитан коэффициент конкордантности Кендала.

Результаты и обсуждение. В опросниках второго тура были сформулированы три проблемы (продление сроков функционирования клеточного трансплантата; дефицит донорских паращитовидных желез для получения культур паратироцитов; внедрение клеточных технологий в клиническую практику) и возможные пути их решения. Респонденты ранжировали варианты решения проблем в порядке убывания их значимости (по мнению эксперта) от 1 до 5.

Результаты второго тура показали, что ни по одной из проблем не было достигнуто согласованности мнений экспертов (коэффициент Кендала $<0,5$). Однако большинство респондентов склонялось к тому, что продления сроков функционирования клеточного графта можно достигнуть, используя котрансплантацию с мезенхимальными стволовыми клеткам, микроинкапсуляцию или серии повторных трансплантаций. Эксперты отметили, что в качестве источника донорского биоматериала целесообразно разрабатывать метод забора паращитовидных желез от трупного донора с бьющимся сердцем. А государственная регистрация биомедицинского клеточного продукта культуры паратироцитов является важным этапом внедрения метода в клиническую практику.

Выводы. Использование метода Дельфи как одного из вариантов изучения и оценки мнений экспертов может являться полезным инструментом для принятия стратегических решений при определении направлений развития новых медицинских технологий в условиях недостатка информации.

ПРЕДИКТОРЫ ПЕРВИЧНО НЕ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО ТРАНСПЛАНТАТА БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА ПАРАТИРОЦИТОВ

Большов А.В., Ахмад Ю.А., Третьяк С.И., Хрыщанович В.Я.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Введение. Одной из основных проблем трансплантации биомедицинских клеточных продуктов является относительно короткий срок функционирования графта. По данным литературы и результатам наших исследований, клеточный трансплантат функционирует в среднем около 1 года, а в 14–40% случаев имеет место первично не функционирующий трансплантат.

Цель: определить возможные причины отсутствия функции клеточного графта у пациентов с перманентным послеоперационным гипопаратиреозом после гетеротопической аллотрансплантации биомедицинского клеточного продукта паратироцитов.

Материалы и методы. Изучены результаты 27 аллотрансплантаций биомедицинского клеточного продукта паратироцитов, проведенных в период с 2010-го по 2017 год. В качестве потенциальных предикторов первично не функционирующего трансплантата были рассмотрены группы факторов, связанные с реципиентом (возраст, длительность гипопаратиреоза, уровень паратгормона перед трансплантацией), с донором (возраст, уровень паратгормона, совпадение донора и реципиента по группе крови и резус-фактору), с методикой трансплантации (макроинкапсуляция, локус трансплантации, количество пересаженных клеток). В исследовании использовались методы непараметрической статистики (Mann–Whitney, χ^2).

Результаты и обсуждение. Первичное отсутствие функции клеточного трансплантата было выявлено в 4 случаях (14,8%). Всем этим пациентам пересадка выполнялась в различные локусы по методике, не предусматривающей защиту графта. В связи с малым объемом выборки нельзя сделать достоверных выводов о влиянии метода трансплантации на функцию биомедицинского клеточного продукта. Нами не было выявлено статистически значимых различий между группами по влиянию изученных предикторов, это связано с малым количеством наблюдений в одной из групп. Отмечены тенденции, указывающие на влияние уровня паратгормона реципиента ($U = 13,0$; $p = 0,072$), количества трансплантированных клеток ($U = 15,0$; $p = 0,106$) и уровня паратгормона донора ($U = 12,0$; $p = 0,153$). Эти результаты согласуются с данным других авторов.

Выводы. Первичная дисфункция биомедицинского клеточного продукта – частое явление в клеточной трансплантологии. В настоящее время точно не определены ее причины, однако уровень паратгормона до трансплантации, количество пересаженных клеток, наличие защиты аллогraftа, а также локус и методику трансплантации можно выделить как определяющие факторы. Существует необходимость проведения дальнейших исследований с целью детального изучения предикторов нарушения функции клеточного трансплантата и разработки методов ее профилактики.

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДОНОРСКОЙ РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ КОНСЕРВАЦИИ В НОВОЙ СЕЛЕКТИВНОЙ СРЕДЕ

Борзенко С.А.^{1, 2}, Тонаева Х.Д.¹, Островский Д.С.¹, Ахмедов А.К.¹, Калинин Ю.Ю.²

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Актуальность. Сквозная кератопластика долгое время считалась «золотым стандартом» хирургического лечения больных с эпителиально-эндотелиальной дистрофией роговицы. К настоящему времени получила наибольшее распространение задняя автоматизированная послойная кератопластика. До настоящего времени как в Российской Федерации, так и за рубежом отсутствуют рецептуры консервационных сред для дегидратации донорской роговицы с целью оптимальной техники выкраивания ультратонких трансплантатов (50–145 мкм) методом одинарного прохода микрокератомом в условиях Глазного тканевого банка на этапе предоперационной подготовки. Для этих целей нами была предложена и защищена Патентом РФ рецептура специализированной среды, которая должна способствовать сохранности жизнеспособности эндотелия донорской роговицы в процессе гипотермической консервации.

Цель: провести оценку жизнеспособности эндотелиальных клеток донорской роговицы после гипотермической консервации на этапе предоперационной подготовки для выкраивания заднего послойного трансплантата.

Материалы и методы. Были использованы трупные донорские роговицы человека ($n = 20$), не востребованные для клинической трансплантации. Правые роговицы (опытная группа) были законсервированы в специализированной среде, левые (контрольная группа) – в базисной среде Борзенка–Мороз. Уровень гидратации стромы донорских роговиц на 0, 1–8-е сутки определяли методом аналитического взвешивания и микрометрии с помощью оптического когерентного томографа (Optovue iVue100, США); морфофункциональное исследование жизнеспособности эндотелиальных клеток ультратонких трансплантатов роговицы – методом иммунофлуоресцентной микроскопии (Olympus FV 10i, Япония) с маркером Live and dead (Abcam, Великобритания).

Результаты. На 1-е сутки консервации в опытной группе наблюдалась дегидратация и уменьшение толщины на 9%. Постепенное увеличение и достижение номинальной величины (вес $0,195 \pm 0,015$ г, толщина 648 ± 35 мкм) зафиксировано к 3-м суткам, в контрольной группе гидратация наблюдалась с первых суток. На 2-е сутки после одинарного прохода микрокератомом с головкой 550 мкм в опытной группе толщина трансплантата – 123 ± 27 мкм, в контрольной – 190 ± 35 мкм. Исследование морфофункциональной сохранности эндотелиальных клеток ультратонкого трансплантата выявило количество «мертвых» клеток – $11,6 \pm 0,9$ и $12,1 \pm 1,2\%$ в опытной и контрольной группах соответственно.

Заключение. Несмотря на дегидратацию, исследование морфофункциональной сохранности эндотелиальных клеток ультратонкого трансплантата в опытной группе достоверной разницы с контрольной не выявило, что исключает токсический и повреждающий эффект консервационной среды, созданной по предложенной рецептуре.

ВЛИЯНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СКАФФОЛДОВ ИЗ ФИБРОИНА ШЕЛКА, СОДЕРЖАЩИХ ГЛИАЛЬНЫЙ НЕЙТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (GDNF), НА ПРОЦЕСС РЕГЕНЕРАЦИИ РОГОВИЦЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гаврилова Н.А.¹, Борзенко С.А.^{1, 2}, Агапов И.И.³, Ревущин А.В.⁴, Тищенко О.Е.¹, Островский Д.С.², Боброва М.М.³, Сафонова Л.А.³, Агаммедов М.Б.¹, Павлова Г.В.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

⁴ ФГБУН «Институт биологии гена Российской академии наук», Москва

Цель исследования – изучить влияние биodeградируемых скаффолдов из фиброина шелка, содержащих глиальный нейротрофический фактор (GDNF), на процесс регенерации при эпителиально-стромальном повреждении роговицы в эксперименте.

Материалы и методы. Работу проводили на половозрелых самцах мышей линии C57BL/6J с экспериментальной моделью эпителиально-стромального повреждения роговицы. В работе использовали скаффолды из фиброина шелка с заданным периодом биodeградации и содержащие GDNF в различных концентрациях. Животные были разделены на 5 групп: после эпителиально-стромального повреждения роговицы в 1, 2 и 3-й группах использовали скаффолды из фиброина шелка, содержащие GDNF в концентрациях 50, 250 и 500 нг/мл соответственно; в 4-й группе – скаффолды из фиброина шелка без содержания GDNF; 5-я группа была контрольная. Проводили анализ площади эпителиального дефекта роговицы и иммуногистохимическое исследование с использованием антител к цитокератину 5/18, Bcl2, Вах, фосфоERK1/2 и фосфо-JNK1/2, а также к Ki67 и Gap43.

Результаты. Площадь эпителиального дефекта роговицы у животных в 1, 2 и 3-й группах в разные периоды времени после эпителиально-стромального повреждения была меньше, чем в группе животных с использованием скаффолдов без содержания GDNF и в контроле. Наиболее выраженная позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами к цитокератину 5/18, Bcl2, Вах, фосфоERK1/2 и фосфо-JNK1/2, Ki67, Gap43 наблюдалась во 2-й и 3-й группах, что свидетельствует о высокой антиапоптотической активности, пролиферативной активности эпителиальных клеток и кератоцитов, активном процессе формирования стромального нервного сплетения в этих группах животных.

Выводы. Скаффолды из фиброина шелка с содержанием GDNF, таким образом, стимулируют процесс эпителизации, пролиферативную активность эпителиальных клеток и кератоцитов, процесс формирования стромального нервного сплетения и проявляют антиапоптотическую активность.

С целью разработки методов их использования необходимо проведение дальнейших исследований.

ОБЩАЯ РНК ИЗ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА УСКОРЯЕТ ТЕМП И ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ

Гоникова З.З., Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И.

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

Предотвращение тяжелых и опасных осложнений при развитии острой печеночной недостаточности (ОПН) после обширной резекции может быть достигнуто путем ранней и эффективной индукции восстановительных процессов в остатке печени (П), для обеспечения высокой мощности митотической и пролиферативной активности клеток П, а также сокращения сроков восстановления исходной массы П.

Цель исследования: сравнить индукционное воздействие несортированных моноклеарных клеток костного мозга (ККМ) и общей РНК (оРНК) из ККМ на процессы восстановительной регенерации в остатке П после обширной резекции.

Материалы и методы. В работе использованы крысы-самцы породы Вистар, у 75 из которых создавали модель ОПН путем обширной резекции (70–75%). Остальные здоровые крысы ($n = 75$) были использованы для выделения несортированных моноклеарных ККМ. Крысы с ОПН составили 3 экспериментальные группы, в которых терапевтическое средство вводили однократно внутривенно через 3–4 часа после моделирования ОПН: 1-я группа – контрольная, с введением физиологического раствора; 2-я группа – с введением ККМ ($30\text{--}35 \times 10^6$ клеток на крысу); 3-я группа – с введением оРНК из ККМ (30 мкг/100 г веса животного). Результаты терапии оценивали по летальности животных, по митотической и пролиферативной активности гепатоцитов на 2, 3, 5, 7, 10 и 14-е сутки после моделирования ОПН, а также по динамике восстановления массы П и биохимических показателей функции П в течение 1 месяца.

Результаты. Летальность в 1-й группе составила 20% (5 из 25), тогда как во 2-й и 3-й группах отсутствовала. Митотическая и пролиферативная активность гепатоцитов отмечалась во всех группах, однако в 3-й группе она была наиболее мощной и более ранней. Во 2-й и 3-й группах темп нормализации биохимических показателей был выше, чем в 1-й группе; в 3-й группе сроки восстановления массы П были короче, чем в 1-й и 2-й группах: на 12–14-е сутки, вместо 28–32 и 18–22 суток соответственно.

Заключение. Общая РНК из ККМ более мощно и в более ускоренном темпе реализует свое индукционное воздействие на восстановительные процессы в П после обширной резекции.

ОПЫТ ВНУТРИПОРТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Гранов Д.А., Шералиев А.Р., Поликарпов А.А., Тилеубергенов И.И., Герасимова О.А., Моисеенко А.В., Полехин А.С., Раскин Г.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Трансплантация печени (ТП) в настоящее время остается единственным радикальным способом лечения цирроза печени. Однако дефицит донорских органов, длительное ожидание стимулируют поиск новых технологий терапии. Одним из способов снижения смертности от печеночной недостаточности может явиться применение клеточных технологий на основе мезенхимных (МСК) и/или гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель исследования: разработать способ доставки моноклеарных клеток (МНК) в печень для поддержания функциональной стабильности печени при циррозе.

Материалы и методы. В исследование включены 16 пациентов с циррозом печени (13 – криптогенный, 3 – аутоиммунный) в возрасте от 44 до 62 лет (медиана 54) из листа ожидания ТП центра. Показатель MELD от 12 до 27 баллов (медиана 15,5), критерий Child-Turcotte-Pugh (СТР): класс А (n = 4), В (n = 9) до С (n = 3). В качестве аутологичного биологического материала использован костный мозг пациента в объеме 200–300 мл. МНК, содержащие ГСК, выделялись из полученного материала при помощи сепаратора MacoPress Smart с последующим фенотипированием и оценкой жизнеспособности. Введение клеток проводилось внутривенно с предварительным выполнением прямой портографии и портофлоуметрии для определения скорости инфузии МНК только после определения оптимальной скорости перфузии сегментарных ветвей портальной вены.

Результаты. В полученных МНК во всех случаях жизнеспособность клеток приближена к 90%. Прямая портография и портофлоуметрия позволили выявить оптимальную скорость введения МНК (от 0,3 до 2 мл/с), а также коллатерали портальной вены. В постинфузионном периоде на ранних сроках (2 мес.) из наблюдения исключены 2 пациента по причине кровотечения. Из 14 пациентов за период наблюдения (5–24 мес.) прогрессирование болезни отмечено у 1 пациента на 8-м мес. наблюдения с летальным исходом. В остальных случаях (n = 13) отмечено улучшение качества жизни (опросник SF-36), достигнута стабилизация заболевания (MELD, СТР). При морфологическом и ИГХ-исследовании биоптатов печени отмечено увеличение количества двудерных и митотических клеток, уменьшение степени стеатоза печени, однако повышение маркера Ki67 и АФП на расширенной выборке не отмечено. ТП выполнена 3 пациентам в срок 24 мес. наблюдения.

Заключение. Разработанный способ доставки МНК в печень через портальную вену позволяет минимизировать потерю клеток по ее коллатералям во время введения и позволяет максимально концентрировать их в печени, что делает лечение персонализированным, обеспечивая индивидуальный подход к больному. Данная методика является относительно безопасной и перспективной для дальнейших исследований.

ТЕХНОЛОГИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ ОПТИЧЕСКО-ЗОНДОВОЙ НАНОТОМОГРАФИИ ДЛЯ ВЫСОКОРАЗРЕШАЮЩЕГО КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА СТРУКТУРЫ БИОМАТЕРИАЛОВ

Ефимов А.Е., Агапова О.И., Сафонова Л.А., Боброва М.М., Агапов И.И.

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

Развитие современной трансплантологии требует как повышения эффективности диагностики, так и создания новых материалов и тканеинженерных конструкций для регенеративной медицины. Эффективное решение данных задач невозможно без разработки новых технологий и методик анализа структурных изменений в клетках и тканях, а также исследования особенностей структуры биоматериалов и взаимодействия клеток с ними на микро- и наноуровне.

Для решения данных задач мы используем разработанную нами уникальную технологию сканирующей оптического-зондовой нанотомографии (СОЗНТ), предполагающую объединение сканирующего зондового микроскопа (СЗМ) и ультрамикротомы в одном устройстве в корреляции с методами флуоресцентной оптической микроскопии. Использование методики СОЗНТ позволяет получать качественно новую информацию о структуре биоматериалов, клеток, тканей и тканеинженерных конструкций со сверхвысоким разрешением в корреляции с информацией о распределении флуоресцентных маркеров.

Использование технологии флуоресцентной СОЗНТ позволило охарактеризовать трехмерную структуру образцов биodeградируемых композитных скаффолдов и пленок на основе фиброина шелка, содержащих компоненты внеклеточного матрикса печени крысы и печени человека, и провести коррелятивный анализ распределений микровключений, меченных флуоресцентными маркерами, в объеме биоматериалов, а также визуализировать наноструктуру микрочастиц межклеточного матрикса в составе пленок и скаффолдов. Подобное исследование для данного класса биологических объектов выполнено впервые.

Полученные в результате проведенного исследования результаты могут лечь в основу разработки уникальных методик трехмерного биоимиджинга с широким спектром применения как в фундаментальных, так и в прикладных биомедицинских исследованиях, в частности для исследования трехмерных распределений биологически активных микро- и наночастиц в объеме биоматериалов и изучения особенностей их трехмерной наноструктуры.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ СПАЕК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Жура А.В.¹, Третьяк С.И.¹, Большой А.В.¹, Куликовская В.И.², Гилевская К.С.², Красковский А.Н.², Агазбеков В.Е.²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

² Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Перитонеальные спайки являются высокоактуальной проблемой современной хирургии. Одним из новых методов их профилактики может быть трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) из жировой ткани.

Цель работы: определить в эксперименте влияние локальной трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на предупреждение образования спаек при повреждении париетальной брюшины.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 29 белых крысах линии Вистар. Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки получали из жировой ткани передней брюшной стенки и культивировали до 3–4-го пассажа с последующей окраской флуоресцентным красителем РКН-26 (Sigma-Aldrich). Далее формировали дефект париетальной брюшины диаметром 2 см. После этого в группе сравнения ($n = 14$) брюшную полость ушивали. В основных группах перед зашиванием на дефект брюшины проводили локальную аппликацию полученной культуры МСК. В качестве носителя для выполнения клеточной трансплантации в первой основной группе применяли 7% альгинатный гидрогель (1,5 млн клеток/1 мл гидрогеля, $n = 15$), во второй – пористую пленку на основе гидрогеля пектина (1,5 млн клеток на пленку, $n = 10$). Животных выводили из эксперимента на 7–8-е сутки. Оценивали наличие и выраженность спаечного процесса в зоне моделирования, выполняли забор дефекта передней брюшной стенки, участков печени и селезенки; определяли уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) в крови.

Результаты. В группе сравнения в 85,7% образовались спайки сальника и тонкой кишки с брюшной стенкой. При трансплантации МСК количество спаек было достоверно меньше. В первой группе спайки в зоне дефекта были отмечены только в 6,7% ($p < 0,05$, Fisher). Во второй группе – в 33% ($p < 0,05$, Fisher). При флуоресцентной микроскопии пересеженные МСК определялись в высокой концентрации в зоне их аппликации с единичной миграцией в ткань селезенки и отсутствием их в печени.

В крови животных основных групп отмечен более низкий уровень всех провоспалительных медиаторов: ИЛ-6 = 2,2 (0,6–2,8) пг/мл; ИЛ-1 β = 22 (19–29) пг/мл; ФНО- α = 2,5 (0,7–4,2) – по сравнению с группой сравнения: ИЛ-6 = 3,8 (2–4,2) пг/мл; ИЛ-1 β = 37 (32–47) пг/мл; ФНО- α = 4,1 (2,1–5,4). Отмечен более высокий уровень TGF- β 1, что может указывать на ускорение репарации (TGF = 79,5 (69–91,8) нг/мл в основных и 70,5 (66–72) нг/мл в группе сравнения), однако различия недостоверны.

Заключение. Трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани на дефект париетальной брюшины приводит к модуляции воспалительных и репаративных процессов и уменьшению спайкообразования в брюшной полости в эксперименте.

ИЗМЕНЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК РОГОВИЦЫ В ХОДЕ ВИРУСНОЙ ДЕКОНТАМИНАЦИИ

Керимов Т.З.¹, Желтоножко А.А.², Борзенко С.А.^{1, 2}, Калинин Ю.Ю.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Актуальность. По данным ВОЗ, наиболее распространенной инфекционной причиной поражения роговицы являются вирусы группы герпеса. Известна способность герпесвирусов передаваться реципиенту через донорский материал, реактивироваться и приводить к несостоятельности и отторжению трансплантата, в том числе из-за критического снижения плотности эндотелиальных клеток при эндотелиите. Задний эпителий, или эндотелий роговицы – клеточный монослой, лишенный митотической активности, осуществляющий насосную функцию. В настоящее время не существует сообщений о количественной оценке эндотелиальных клеток в ходе герпесвирусной деконтаминации.

Цель: провести оценку изменения плотности эндотелиальных клеток донорских роговиц в ходе предоперационной вирусной деконтаминации.

Материалы и методы. Исследовались 12 жизнеспособных трупных роговиц человека от 6 доноров, полученных из Глазного банка МНТК «Микрохирургия глаза». Одна роговица каждого донора входила в опытную группу, в то время как парная включалась в контрольную. На первом этапе проводилось выкраивание корнеосклерального диска, затем полученные образцы обеих групп ($n = 12$) помещались во флаконы с раствором для хранения роговицы и подвергались гипотермической консервации при 4 °С. На следующие сутки проводилась оценка исходной плотности эндотелиальных клеток при помощи кератоанализатора для глазных банков (Копан, Япония). На втором этапе во флаконы опытной группы ($n = 6$) добавлялся индуктор интерферонов, флаконы помещались в термостат для гипертермической органотипической консервации при 38 °С. Спустя сутки оценивали плотность эндотелиальных клеток в обеих группах, после чего корнеосклеральные диски опытной группы переносили в раствор для хранения роговицы. На 6-е сутки корнеосклеральные диски выводили из эксперимента для проведения анализа на жизнеспособность эндотелиальных клеток.

Результаты. На первом этапе после суточной консервации исходная средняя плотность эндотелиальных клеток опытной группы составила 2253 клеток/мм², контрольной группы – 2284 клеток/мм². На втором этапе после суточной гипертермической органотипической консервации средняя плотность эндотелиальных клеток опытной группы составила 2235 клеток/мм², в то время как плотность эндотелиальных клеток контрольной группы – 2267 клеток/мм². Эндотелий всех опытных и контрольных роговиц оставался жизнеспособным в течение всего срока наблюдения.

Заключение. Впервые была проведена оценка плотности эндотелиальных клеток после введения в раствор для хранения роговицы индуктора интерферона с целью предоперационной вирусной деконтаминации трансплантата роговицы. Определена биологическая безопасность и сохранность плотности эндотелиальных клеток при применении индуктора интерферона в составе культуральных сред.

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ИНФУЗИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Коротков С.В.^{1, 2}, Носик А.В.¹, Примакова Е.А.¹, Назарова Е.А.¹, Дедюля Н.И.¹, Бузук Е.С.¹, Петровская Е.Г.¹, Юнёва Ю.Н.³, Дмитриева М.В.³, Ефимов Д.Ю.¹, Штурич И.П.^{1, 2}, Пикиреня И.И.², Щерба А.Е.^{1, 2}, Калачик О.В.^{1, 2}, Кривенко С.И.¹, Руммо О.О.^{1, 2}

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

³ УЗ «Минское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Целью исследования явилась оценка эффективности локальной терапии (ЛТ) мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) жировой ткани для индукции иммуносупрессии (ИС) у пациентов после трансплантации почки (ТП) в раннем послеоперационном периоде.

Методы. Было проведено пилотное, проспективное, одноцентровое, открытое рандомизированное исследование эффективности внутриартериального введения МСК для индукции иммуносупрессивной терапии. Критерии включения: взрослые реципиенты (18–60 лет), первый почечный трансплантат. Критерии исключения: высокие иммунологические риски ТП (повторная трансплантация, HLA mismatching, PRA > 0%). В первой группе исследования МСК вводились внутриартериально на этапе реперфузии трансплантата в почечную артерию в дозе 5 млн клеток. Во второй группе пациенты получали стандартную иммуносупрессивную терапию. Индукция иммуносупрессии в обеих группах включала базиликсимаб 20 мг в 0-е и 4-е сутки после операции (СПО). После трансплантации назначалась стандартная трехкомпонентная схема ИТ. Протокольная биопсия выполнялась на 7-е сутки.

Результаты. Пациенты не различались по полу, возрасту, патологии. Частота дисфункций трансплантата почки, связанных с отторжением, была ниже в 1-й группе, что составило 20% против 40% во 2-й группе. Уровень креатинина снижался более интенсивно в 1-й группе и на 7-е СПО составил 244 ± 117 мкмоль/л, а во второй группе – 303 ± 194 мкмоль/л ($p > 0,05$). Динамика восстановления СКФ в группах не отличалась и составила $32,14 \pm 11,14$ и $35,1 \pm 13,1$ мл/мин соответственно к 7-м СПО. Нежелательных явлений при внутривенном введении МСК не было выявлено.

Выводы. Локальное введение МСК у пациентов после ТП является эффективным и безопасным способом индукции иммуносупрессивной терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧРЕСКОЖНОГО ПЕРЕНОСА ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГАЛАВИТ

Кузнецова Е.Г., Курылева О.М., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.

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

Введение. В настоящее время идет активный поиск комплексных подходов к стимуляции регенеративного потенциала поврежденных органов при использовании молекулярных и клеточных технологий. Одним из перспективных направлений является применение иммуностимулирующих препаратов. В частности, интерес представляет галавит – препарат из класса химически чистых низкомолекулярных иммуномодуляторов, обладающий и противовоспалительным действием.

Целью работы является исследование принципиальной возможности чрескожной доставки галавита из эмульсионной трансдермальной терапевтической системы (ТТС).

Материалы и методы. В качестве лекарственной субстанции использовали галавит в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения («СЭЛВИМ», Россия). Стабильность и размер частиц разрабатываемых эмульсий разного состава оценивали на анализаторе дисперсий LUMiSizer (LUM, Германия). Динамику выхода галавита из ТТС изучали в стеклянных диффузионных ячейках Франца. Мембрану Strat-M 25 мм в диаметре (MercMillipore), на которую сверху помещали ТТС галавита, фиксировали между фланцами донорской и приемной камер диффузионной ячейки. Приемную камеру заполняли 0,9% водным раствором натрия хлорида. Диффузионную ячейку помещали в анализатор диффузии препаратов HDT 1000 (Copley Scientific Ltd., Великобритания), где термостатировали ее при температуре 32 °С при постоянном перемешивании. Отбор проб производили из стеклянного патрубка приемной камеры с последующим их исследованием на спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu, Япония).

Результаты. Разработано несколько вариантов эмульсий типа «вода в масле», с размером частиц 10–50 мкм, содержащих переносчики, эмульгаторы, разрыхлители кожи различной природы и концентрации. В экспериментах по оптимизации состава эмульсионной композиции наибольший выход галавита из ТТС через мембрану за 24 часа составил $69,5 \pm 3,2\%$, что является практически предельным значением для диффузионных систем. Однако при проведении теста на стабильность полное расслоение данной эмульсии происходит уже в первую минуту исследования, что приводит к технологическим трудностям при изготовлении экспериментальных партий ТТС галавита. В настоящее время продолжается работа по поиску стабилизаторов эмульсии, не влияющих на скорость диффузии лекарственного вещества.

Закключение. Предложены и исследованы различные составы эмульсионной композиции для ТТС, содержащей иммуномодулятор галавит. Проведена оценка диффузии галавита из ТТС через мембрану *in vitro*. Полученные результаты демонстрируют принципиальную возможность создания высокоэффективной трансдермальной терапевтической формы галавита.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ЛЕТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЖИВОТНЫХ

Куликов А.В.¹, Архипова Л.В.¹, Гаврилюк В.Б.¹, Мндлян Е.Ю.¹, Руднев В.Р.¹, Глазкова П.А.², Глазков А.А.², Куликов Д.А.²

¹ ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук», Пущино

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Интенсивное развитие атомной энергетики, ядерного оружия и активизация терроризма требует новых подходов в области противолучевой терапии. Многочисленные исследования в этой области являются высоко востребованными и актуальными в радиационной и космической медицине, медицине катастроф, онкологии.

Коллективом разработан экспериментальный трансплантологический способ увеличения выживаемости животных даже после их летального облучения.

Экспериментальные исследования выполнены на 6–7-недельных самцах белых мышей аутбредной линии SHK. Облучение проводили на рентгеновской терапевтической установке «РУТ_15» («Мосрентген», Россия). Суммарное облучение 6 Гр. Трансплантацию ткани тимуса и легкого проводили под общей анестезией (Золетил + Ксилазин), премедикация – атропина сульфат в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 15 мин до начала вмешательства. Трансплантацию ткани тимуса и легкого проводили в искусственно созданный «карман» в межлопаточной области. Количество ткани тимуса составило в среднем 48 мг, а ткани легкого (контроль на трансплантационное воздействие) – 51 мг на 1 животное. Работу с животными проводили согласно рекомендациям Комиссии по биоэтике ИТЭБ РАН.

Учитывая, что в пострadiационный период происходит существенная депрессия иммунной системы, пересадку ткани мы проводили не сразу после облучения, а через 3 суток, когда количество иммунокомпетентных клеток в организме минимально.

По результатам динамики массы тела, потребления пищи и воды можно прийти к выводам о том, что трансплантация иммунокомпетентных клеток тимуса, продуцирующих цитокины и ростовые факторы на фоне пересадки клеток легкого (контроль на трансплантат), приводит к более быстрому восстановлению нормальных значений. В докладе будут представлены графики, подтверждающие данные положения.

Наиболее значимыми и интересными нам представляются данные о выживаемости животных после облучения их в летальной дозе 6 Гр. Как известно, эта доза приводит к 100% гибели мышей в течение 1 месяца. И действительно, среднее время жизни двух контрольных групп после облучения составило 10,5 и 12,3 дня. В то время как животные с трансплантатом тимуса жили значительно дольше – в среднем 20,2 дня. Трансплантация клеток тимуса способствовала тому, что 40% животных после облучения в летальной дозе прожили более 30 дней.

Трансплантация ткани тимуса может приводить к увеличению жизни мышей после летального облучения только в случае, когда пересадка производится не сразу, а в сроки, когда количество лейкоцитов, лимфоцитов и клеток костного мозга минимально (навязанный иммунодефицит).

Соблюдение указанного правила позволяет избежать применения иммунодепрессантов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИТЭБ РАН № 007-00-94-18-00.

РОЛЬ МАКРОФАГОВ РАЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В РЕГЕНЕРАЦИИ

Лохонина А.В.^{1, 2}, Никитина М.П.¹, Ельчанинов А.В.^{1, 2}, Фатхудинов Т.Х.^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Макрофаги являются одними из главных регуляторов тканевого гомеостаза, как в норме, так и при патологии. Органы взрослых млекопитающих содержат макрофаги, развивающиеся из нескольких источников: самоподдерживающаяся популяция резидентных макрофагов, образующаяся из гемопоэтических клеток желточного мешка (эмбриональные), и популяция макрофагов, постоянно пополняемая за счет моноцитов, образующихся из гемопоэтических клеток красного костного мозга (моноцитарные). Функциональные различия разных по происхождению макрофагов изучены крайне поверхностно, неясно, как соотносятся макрофаги различных генераций с классификацией макрофагов по типу активации и их функциональным свойствам (M1 – классически активированные иммуногенные макрофаги, обладающие провоспалительными свойствами, и M2 – альтернативно активированные толерогенные макрофаги, способствующие разрешению воспаления). Прямые доказательства способности эмбриональных макрофагов поляризоваться в направлении M1- или M2-фенотипа отсутствуют. Локальное смещение баланса M1/M2-типов макрофагов в сторону M2 в области повреждения значительно улучшает динамику и эффективность репаративных процессов, что продемонстрировано на моделях кожной раны, повреждениях спинного мозга, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, колита, сепсиса и других.

В рамках данной работы изучена фенотипическая и функциональная пластичность резидентных макрофагов (на примере клеток Купфера), относящихся к популяции эмбриональных макрофагов, и макрофагов моноцитарного происхождения. При изучении фенотипа, профиля экспрессируемых генов, продукции цитокинов и фагоцитарной активности мы обнаружили ряд особенностей клеток Купфера по сравнению с макрофагами костномозгового происхождения. Резидентные макрофаги печени и моноцитарные макрофаги имели сходный фенотип, за исключением экспрессии CD11b, которая отсутствовала у клеток Купфера. Моноцитарные макрофаги являются более чувствительными к факторам активации, судя по изменению экспрессии маркеров CD86 и CD163. После активации M1 и M2 индукторами у резидентных макрофагов печени быстрее и на более длительный период повышалась экспрессия генов противовоспалительных цитокинов – il4, il10, il13, а в моноцитарных макрофагах – провоспалительных il1b, il12a и tnfa. Также получены данные, свидетельствующие о том, что макрофаги костномозгового происхождения обладают более выраженной фагоцитарной активностью по сравнению с клетками Купфера. На основании полученных данных сделан вывод о том, что резидентные макрофаги – клетки Купфера – обладают прорегенераторным фенотипом, а моноцитарные макрофаги – провоспалительным фенотипом.

Получение новых знаний об особенностях пластичности и функциональной активности гетерогенной макрофагальной популяции позволит лучше понять их роль в поддержании/восстановлении гомеостаза, а значит, и разрабатывать новые, более эффективные способы стимуляции репаративных ответов. Изучение макрофагов как одной из мишеней терапевтического воздействия необходимо для обоснования и разработки новых подходов к лечению разного рода патологий, в том числе онкозаболеваний.

Работа была выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Соглашение № 17-04-01669\17).

ТКАНЕСБЕРЕГАЮЩАЯ МЕТОДИКА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДЕСЦЕМЕТОВОЙ МЕМБРАНЫ С МОНОСЛОЕМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Малюгин Б.Э., Гелястанов А.М., Антонова О.П.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Эндотелиальная дистрофия роговицы является одной из наиболее частых причин для проведения кератопластики. Долгое время «золотым стандартом» лечения данной патологии являлась сквозная кератопластика. Однако высокий риск интраоперационных осложнений, долгий период реабилитации и острая нехватка донорского материала сподвигли роговичных хирургов к разработке новых методов оперативного лечения, позволяющих обеспечить высокий уровень зрительных функций, сократить срок реабилитации пациентов и увеличить доступность донорского материала. Данная тактика привела к появлению послойной кератопластики и в дальнейшем к развитию эндотелиальной кератопластики. Апофеозом развития модификации послойного трансплантата для эндотелиальной кератопластики можно считать разработку техники пересадки Десцеметовой мембраны с монослоем эндотелиальных клеток (DMEK – Descemet's membrane endothelial keratoplasty).

Цель: оценить эффективность и безопасность оптимизированной тканесберегающей технологии хирургической помощи пациентам с первичной эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса.

Материал и методы. В исследование вошел 31 пациент (31 глаз) с развитой и далеко зашедшей стадиями дистрофии роговицы Фукса и катарактой. Всем пациентам проводилась одномоментная операция по факэмульсификации катаракты и трансплантации Десцеметовой мембраны и монослоя (ТДМЭ) эндотелиальных клеток. Всем пациентам, вошедшим в данное исследование, на сроках 1, 3, 6 и 12 месяцев проводили комплексное офтальмологическое исследование, включающее авторефрактометрию, визометрию, периметрию, тонометрию, тонографию, биомикроскопию, офтальмоскопию, а также конфокальную микроскопию и подсчет плотности эндотелиальных клеток.

Результаты. В ранние сроки наблюдения средняя острота зрения после ТДМЭ превалировала над аналогичными показателями после всех остальных видов кератопластики. Спустя 12 месяцев после операции острота зрения 0,7–1,0 была достигнута у 84,4% пациентов с прозрачным приживлением трансплантата.

Потеря эндотелиальных клеток после ТДМЭ в ранние сроки после операции является выше, чем потеря клеток после задней автоматизированной послойной кератопластики, но спустя 1 год после операции потеря эндотелиальных клеток после ТДЭМ оказалась ниже, чем в те же сроки после задней автоматизированной послойной кератопластики.

Выводы. ТДМЭ является обоснованной операцией выбора при эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, позволяющей увеличить доступность донорского материала путем разделения одной донорской роговицы для проведения передней глубокой послойной кератопластики и для ТДМЭ. Данная методика позволяет ускорить сроки зрительной реабилитации и минимизировать риск отторжения донорского трансплантата.

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ НА РЕЗОРБЦИЮ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИОКСИБУТИРАТА

Немец Е.А.¹, Панкина А.П.², Севастьянов В.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва

Введение. Одним из существенных недостатков биodeградируемых полимеров, широко применяемых при изготовлении матриц для тканевой инженерии, является низкая скорость их резорбции в организме (2–3 года), что препятствует процессам регенерации поврежденных тканей. Одним из распространенных способов уменьшения времени резорбции является введение в объем полимера гидрофильных веществ – как синтетических, так и природного происхождения. Желатин, являясь денатурированной формой коллагена, помимо гидрофильной природы способствует повышению адгезии и пролиферации клеток, что крайне важно при разработке ткане-инженерных конструкций.

Цель работы: изучить влияние введения желатина на скорость резорбции матриц из биорезорбируемого сополимера природного происхождения – полиоксибутирата-ко-валерата – П(ОБ-ОВ).

Материалы и методы. Образцы пористых матриц в виде трубок (ПМТ) получали методом электроспиннинга (NANON-01, «МЕСС СО», Япония) из 10% растворов П(ОБ-ОВ) и желатина в гексафторизопропанол (все Sigma-Aldrich, США), смешанных в соотношении: 2 : 1, 1 : 1 и 1 : 2. Биodeградацию образцов исследовали в фосфатно-солевом буферном растворе (рН = 7,4), в течение 26 недель при температурах 37 и 70 °С. Обработку матриц проводили парами 25% раствора глутарового альдегида (ГА) в течение 48 ч.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что при 37 °С резорбция ПМТ из П(ОБ-ОВ) и композиции П(ОБ-ОВ) с желатином в любых соотношениях не происходит (время наблюдения 26 недель). Потеря массы ПМТ из чистого П(ОБ-ОВ) при 70 °С носит линейный характер со скоростью резорбции $0,76 \pm 0,5\%$ в неделю (экстраполируемое время полной резорбции – 3 года). Введение желатина в соотношении П(ОБ-ОВ) : желатин = 2 : 1, 1 : 1 и 1 : 2 сопровождается увеличением скорости резорбции до $2,5 \pm 1$; $4,5 \pm 0,5$ и $5,7 \pm 0,5\%$ в неделю соответственно. Кроме того, в образцах с содержанием желатина (П(ОБ-ОВ) : желатин = 1 : 1 и 1 : 2) в первые сутки контакта наблюдается быстрая потеря массы (16 ± 2 и $39 \pm 2\%$ соответственно), что свидетельствует о вымывании желатина в буфер. При обработке образцов ПМТ составов П(ОБ-ОВ) : желатин = 1 : 1 и 1 : 2 парами ГА потерю массы матриц при 70 °С в первые сутки эксперимента не наблюдали, что свидетельствует об отсутствии в биополимерной композиции несвязанного желатина, а скорость резорбции составляла $2,2 \pm 0,7$ и $3,4 \pm 0,7\%$ в неделю соответственно. Оценочное время полной резорбции матрикса в физиологических условиях составляет 8–12 месяцев, что достаточно для замещения его тканями в организме в процессе репаративной регенерации.

Выводы. Разработана технология получения пористых матриц на основе П(ОБ-ОВ) с желатином, введенным в объем полимера, с прогнозируемым временем биорезорбции в интервале 8–12 месяцев. Матрицы с высоким относительным содержанием желатина нуждаются в дополнительной стабилизации в парах глутарового альдегида.

ГАЛЕКТИН-1 И ЕГО РОЛЬ В РЕАЛИЗАЦИИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ФУНКЦИЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Примакова Е.А., Сыманович А.А., Петровская Е.Г., Назарова Е.А., Бузук Е.С., Дедюля Н.И., Коротков С.В., Кривенко С.И.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
Минск, Республика Беларусь

Галектины в настоящее время являются предметом активного изучения. Экспрессируясь не только на иммунокомпетентных клетках, но и в иммунопривилегированных тканях, эти белки вовлечены в многочисленные процессы жизнедеятельности клеток. В регуляции функциональной активности клеток иммунной системы особое значение отводится галектину-1. Данный белок, являясь фактором кооперации иммунокомпетентных клеток, способен модулировать иммунные реакции.

Целью исследования явилась сравнительная оценка продукции молекулы галектин-1 (Gal-1) в супернатантах культур мезенхимальных стволовых клеток (МСК), совместных культур МСК с лимфоцитами реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоГСК) и интактных лимфоцитов.

Материалом исследования явились МСК жировой ткани человека ($n = 10$), лимфоциты реципиентов аллоГСК ($n = 10$), а также супернатанты их культур ($n = 34$). Определение уровня галектина-1 проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора производства Elabscience (Китай).

Результаты. При анализе продукции Gal-1 в супернатантах культур МСК ЖТ ($n = 10$) во всех культурах отмечались высокие уровни данной растворимой молекулы (Me 44,74 (33,96–49,04) нг/мл), при этом в культурах лимфоцитов реципиентов аллоГСК ($n = 10$) уровни продукции данной молекулы сильно варьировали (Me 9,6 (1,65–45,99) нг/мл). Вероятно, столь значительный разброс данных в группе интактных лимфоцитов был обусловлен различной стадией активации последних. В то же время изначальная продукция галектина-1 в культурах лимфоцитов не влияла на продукцию этого растворимого фактора в совместных культурах с МСК ($n = 14$), в которых регистрировались высокие уровни Gal-1 (в данной группе Me 43,5 (35,8–48,75) нг/мл). В ходе исследования нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0008$) уровней растворимой молекулы Gal-1 в совместных культурах с МСК ЖТ ($n = 14$) и культурах лимфоцитов реципиентов аллоГСК ($n = 10$). Продукция Gal-1 также статистически значимо отличалась ($p = 0,002$) в группах лимфоцитов ($n = 10$) и МСК ЖТ ($n = 10$). При оценке зависимости продукции Gal-1 от уровня иммунорегуляторной молекулы sHLA IG в супернатантах клеточных культур не было выявлено статистически достоверной корреляционной связи ($R = -0,11$; $p = 0,52$, $n = 34$) между уровнем данных растворимых факторов.

Таким образом, МСК ЖТ характеризуются высоким уровнем продукции иммунорегуляторной молекулы – галектин-1. Основной вклад в продукцию Gal-1 в совместных культурах, вероятно, вносят МСК ЖТ, а межклеточное взаимодействие МСК и лимфоцитов не способствует усилению продукции данной растворимой молекулы в отличие от показанного нами ранее для sHLA IG.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МЫШИНЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКОМ НАПРАВЛЕНИИ

Савченкова И.П., Савченкова Е.А.

ФГБУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук», Москва

Понимание регуляторных механизмов, управляющих врожденной иммунной системой, может сделать трансплантацию органов более эффективной процедурой. Среди новых терапевтических стратегий манипулирование клетками мононуклеарной фагоцитарной системы (МФС) представляет интерес. МФС включает популяции моноцитов, макрофагов и дендритных клеток (ДК) на разных стадиях дифференцировки и активации. Эти клетки принимают активное участие в восстановлении тканей, ишемическом повреждении органов, травме сосудов, презентации антигенов (АГ), отторжении и индукции толерантности. При трансплантации органов клетки МФС в тканях происходят из двух источников: донорские (аллогенные) и реципиентные (аутогенные). Лучшее понимание иммунной биологии МФС откроет новые возможности для терапевтического вмешательства, либо путем подавления функции клеток, либо путем усиления иммунных защитных свойств. Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) способны при определенных условиях *in vitro* формировать трехмерные агрегаты – эмбриональные тельца (ЭТ), напоминающие раннее эмбриональное развитие мышц. Они являются уникальной моделью для изучения молекулярных механизмов клеточной дифференцировки, в частности раннего гематопоэза. В связи с этим целью работы было оптимизировать условия дифференцировки ЭСК в моноциты/макрофаги. В качестве объекта использовали ЭСК мышц линии ДЗ. Дифференцировку выполняли через образование ЭТ в культуре. Для этого за день до дифференцировки колонии ЭСК очищали от фидерного слоя, представленного эмбриональными мышечными фибробластами, собирали, не разбивая их, и высевали агрегатами (100–200 мкм в диаметре) в низкой плотности по 10–20 агрегатов на см² в чашки Петри, блокирующие клеточную адгезию. На следующий день в ростовую среду добавляли 25% кондиционной среды (КС), полученной во время культивирования стромальных клеток, выделенных из костного мозга (КМ) мышей. На 12-е сутки такого культивирования ЭТ собирали и обрабатывали ферментами для получения отдельных клеток. Доля клеток, положительно окрашенных АТ против АГ CD34 и CD45, составила 37 и 5% соответственно. Для подтверждения дифференцировки использовали полужидкую метилцеллюлозную (МТ) среду, в которую вносили 25% КС дополнительно. Анализ полученных результатов продемонстрировал формирование клонов с различной морфологией на 14-е сутки с эффективностью 0,11% ($11 \pm 0,4$ на 10 000 клеток). В 3 из 7 выбранных для исследования клонов клетки положительно окрашивались АТ против F4/80. Обнаружение в клонах моноцит/макрофагов свидетельствует о том, что данные клеточные типы взаимосвязаны. Возможно, для увеличения эффективности дифференцировки ЭСК в гематопоэтическом направлении требуется введение в среду цитокинов. Тем не менее полученные результаты дают возможность изучать биологию этих клеток и манипулировать определенными подмножествами *in vitro*.

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ СОКУЛЬТИВИРОВАНИИ НА МОДЕЛИ ГИПОКСИИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МОЗГА У КРЫС

Салихова Д.И.^{1,6}, Леонов Г.Е.¹, Наместникова Д.Д.², Булатенко Н.В.¹, Фатхудинов Т.Х.⁶, Губский И.Л.², Бухарова Т.Б.¹, Сухинич К.К.³, Мельников П.А.⁴, Черкашова Э.А.², Губский Л.В.², Ярыгин К.Н.⁵, Гольдштейн Д.В.¹

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ФГБУН «Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова Российской академии наук», Москва

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва

Нейрональные прогениторные клетки (НПК), полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСК), могут оказывать положительный терапевтический эффект при трансплантации животным с моделью экспериментального ишемического инсульта, однако механизм такой терапии малоизучен.

Целью работы является изучение паракринного механизма протекторного действия НПК и оценка их терапевтического эффекта при внутриартериальном введении крысам с моделью экспериментального инфаркта мозга.

Ключевые слова: паракринный эффект, НПК, ишемия мозга, трансплантация, клеточная терапия.

Материалы и методы. Дифференцировка ИПСК в НПК проходила двухэтапно с использованием малых молекул 10 мкМ SB431542, 2 мкМ дорсоморфина, 1 мкМ пурморфамин и фактора роста FGF-2 10 нг/мл в среде DMEM/F12 с добавлением 2% B27. Изучение паракринного эффекта НПК проводили методом сокультивирования с клеточной линией SH-SY5Y в системе Transwell (Corning Costar, 0,4 мкм) на модели гипоксии с применением CoCl₂ (инкубация 4 часа, 250 мкМ). Эксперименты *in vivo* проводили на крысах линии Wistar. Всем животным (n = 22) моделировали инфаркт мозга путем эндоваскулярной окклюзии правой мозговой артерии (90 минут). Через 24 часа вводили 5 × 10⁵ клеток/1 мл НПК в правую внутреннюю сонную артерию. В группе контроля (n = 12) трансплантацию не проводили. В течение 14 суток у животных оценивали неврологический дефицит (НД) по шкале mNSS, выживаемость и объем очага инфаркта мозга методом МРТ.

Результаты. Спустя 24 часа после моделирования гипоксии наблюдалось увеличение жизнеспособности клеточной линии SH-SY5Y при сокультивировании с НПК на 10 ± 2,6% по сравнению с группой без терапии.

В результате трансплантации НПК улучшалась выживаемость животных в остром периоде, статистически достоверно уже к 7-м суткам уменьшались степень выраженности НД и объем очага инфаркта мозга. Одним из механизмов положительного терапевтического эффекта может быть паракринное действие трансплантированных клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект № 14.604.21.0184 RFMEFI60417X0184).

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИБС МЕТОДОМ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА, ОБРАБОТАННЫХ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

Фомичев А.В., Чернявский А.М., Гуляева К.К., Повещенко О.В., Карева Ю.Е., Минин С.М., Никитин Н.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

После проведения ряда исследований эффекта применения клеток костномозгового происхождения с целью ангио- и васкулогенеза, которые продемонстрировали неоднозначные результаты, был начат поиск возможных вариантов повышения эффективности метода. Одним из направлений работы явилось использование различных факторов роста для обработки моноклеарных клеток костного мозга.

Целью исследования явилась клинико-функциональная оценка безопасности и эффективности применения интрамиокардиальной имплантации клеток аутологичного костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Больные ИБС ($n=80$) с диффузным и/или дистальным поражением правой коронарной артерии рандомизированы на две группы: пациентам 1-й группы ($n=40$) выполнено коронарное шунтирование, с имплантацией прекондиционированных эритропоэтином клеток аутологичного костного мозга в область нижней стенки левого желудочка, пациентам 2-й группы (группа контроля, $n=40$) выполнено коронарное шунтирование системы левой коронарной артерии. Оценка клинического статуса, перфузии и сократительной способности миокарда выполнена исходно, через 6 и 12 мес. после операции. Информированное письменное согласие на проведение исследования получено у всех пациентов.

Результаты. Через 6 мес. после операции выявлено более выраженное снижение функционального класса (ФК) стенокардии в основной группе по сравнению с группой контроля, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы.

Через 12 мес. после операции выраженность стенокардии в обеих группах осталась практически на том же уровне в обеих группах. В группе контроля 45,2% пациента имели I ФК (CCS), 52,3% пациентов стенокардии не имели. В обеих группах выявлен возврат стенокардии у 1 пациента (III ФК), при работающих коронарных шунтах по данным коронарошунтографии.

По результатам двухэтапной сцинтиграфии миокарда с технетрилом ($Tc99$) через 6 мес. после хирургического вмешательства наблюдается значимое улучшение миокардиальной перфузии, при этом имело место уменьшение величины как стойких дефектов перфузии, так и стресс-индуцированных дефектов. В контрольной группе через 6 мес. значимой динамики перфузии нижней стенки левого желудочка не выявлено.

Через 12 мес. после хирургического лечения правой коронарной артерии у пациентов из группы исследования выявили уменьшение стресс-дефекта, стабильного дефекта перфузии, SDSRCA. У пациентов из группы контроля в бассейне кровоснабжения правой коронарной артерии выявили значимое уменьшение только стресс-дефекта.

Заключение. Исследование продемонстрировало значимое улучшение перфузии и функционального состояния миокарда в зоне непрямо́й реваскуляризации, лучшие показатели ФК (CCS), теста 6-минутной ходьбы у пациентов в основной группе.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект 16-15-00057).

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО СОСУДИСТОГО ГРАФТА МАЛОГО ДИАМЕТРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА МОДИФИКАЦИИ RGD-ПЕПТИДАМИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO*, *IN VIVO*

Антонова Л.В.¹, Сенокосова Е.А.¹, Сильников В.Н.², Кривкина Е.О.¹, Кудрявцева Ю.А.¹, Барбараи Л.С.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

² ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

Актуальность. Модифицирование биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра различными вариациями RGD-пептидов перспективно для повышения биосовместимости.

Цель. Экспериментально определить предпочтительный способ и вид модификации RGD-пептидами сосудистых графтов на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона (ПГБВ/ПКЛ).

Материалы и методы. ПГБВ/ПКЛ-графты были изготовлены методом электроспиннинга и модифицированы аминами: 1,6-гексаметилендиамин (A1) или 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanediamine (A2); и пептидами: RGDK (P1), AhRGD (P2), циклический пептид c[RGDFK] (P3) в течение 10, 30 или 60 минут. Получено 6 разновидностей модификаций: A1P1, A1P2, A1P3, A2P1, A2P2, A2P3. Физико-механические испытания (n = 48) проведены на разрывной машине, анализ гемосовместимости – согласно требованиям стандарта ISO 10993.4. Оценивали адгезию и жизнеспособность колониеформирующих эндотелиальных клеток (КФЭК), культивируемых на матриксах. Проведена сканирующая электронная микроскопия образцов. Графты имплантировали крысам линии Wistar (n = 70) на 1 и 3 месяца с последующей гистологией и анализом на кальцификацию. Полученные данные обрабатывали с помощью программы «GraphPad Prism».

Результаты. Физико-механические испытания позволили определить оптимальное время аминoлиза графтов, существенно не изменяющего структуру сополимерного каркаса: 60 минут – для A1 и 30 минут – для A2. Степень гемолиза эритроцитов после контакта с модифицированными и немодифицированными графтами не превышала 2%. Наибольшая степень деформации тромбоцитов отмечена на поверхности графтов A1P2 и A1P3. Самая высокая клеточная адгезия и жизнеспособность отмечены на поверхности матриксов A2P3. По результатам краткосрочной имплантации образцов A2P1 и A2P3 выявлена лучшая регенерация сосудистой ткани и меньшая склонность к кальцификации.

Выводы. Графты с RGDK и c[RGDFK]-пептидами, иммобилизованными через длинный линкер 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanediamine, демонстрировали лучшую регенерацию новообразованной сосудистой ткани.

МИКРОДИСПЕРСНЫЙ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ МАТРИКС ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ХРЯЩА

Басок Ю.Б., Немец Е.А., Курсанова Л.А., Григорьев А.М., Кириллова А.Д., Севастьянов В.И.

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

Актуальной проблемой регенеративной медицины является поиск эффективных подходов к созданию тканеинженерных конструкций (ТИК) для восстановления дефектов хрящей. Децеллюляризация, перспективная технология получения тканеспецифического каркаса (носителя, скаффолда) – временного искусственного матрикса представляет собой процедуру обработки биотканей, обеспечивающую разрушение клеток и элиминацию генного материала при максимальном сохранении структуры и состава внеклеточного матрикса (ВКМ). Децеллюляризованные носители, являясь биомиметиками ВКМ, обеспечивают необходимое микроокружение для культивируемых клеток.

Цель: получение микродисперсного тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного суставного хряща свиньи.

Материалы и методы. Микродисперсные частицы хряща получали в криомельнице CryoMill (Retch GmbH, Германия). Распределение частиц по размеру определяли с помощью лазерного дифракционного анализатора SALD-7101 (Shimadzu, Япония). Для децеллюляризации использовали циклы замораживания/оттаивания ($-196^{\circ}\text{C}/37^{\circ}\text{C}$), поверхностно-активные вещества (ПАВ) додецилсульфат натрия, Тритон X-100 и ДНКазу. Степень децеллюляризации и морфофункциональные свойства образцов оценивали гистологическими методами. Количество ДНК определяли с применением флуоресцентных красителей DAPI и PicoGreen. Для выделения ДНК использовали набор DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, Германия). Эффективность отмытки матрикса от ПАВ оценивали по цитотоксичности на культурах фибробластов мышцы L929 и МСК жировой ткани человека.

Результаты исследования. Размер частиц хряща не превышал 220 мкм, при этом преобладали частицы с размером 161 ± 11 мкм, что указывает на возможность инъекционного введения ТИК хряща. Было показано, что при введении в процесс децеллюляризации только одного цикла замораживания/оттаивания образцов перед их обработкой ПАВ количество децеллюляризованных микродисперсных частиц достоверно увеличивалось. Максимальное количество полностью свободных от клеток частиц ($88 \pm 9\%$) было выявлено при 10 циклах замораживания/оттаивания. Однако увеличение циклов замораживания/оттаивания сопровождалось снижением количества гликозаминогликанов (ГАГ). Добавление стадии обработки ДНКазой позволило добиться децеллюляризации всех микродисперсных частиц хряща уже при 3 циклах замораживания/оттаивания с сохранением значительного количества ГАГ. Остаточное количество ДНК составляло менее 10 нг/мг матрикса. Матрикс не обладал цитотоксичностью как по отношению к фибробластам мышцы, так и к МСК ЖТч.

Выводы. Разработан способ получения микродисперсного тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного суставного хряща свиньи с сохранением морфофункциональных свойств ВКМ и без признаков цитотоксичности.

БИОРЕАКТОР, ИНТЕГРИРОВАННЫЙ С ТЕЛОМ, ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИЖИВЛЕНИЯ СФЕРОИДОВ И ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ В КОНТРОЛИРУЕМОЙ ВОДНОЙ СРЕДЕ

Ковалев А.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Наши предыдущие исследования показали, что структурная динамика заживающих ран в контролируемой водной среде – изотоничной плазме крови – отлична от заживления под струпом. В стерильной водной среде в эксперименте мы наблюдали частичное отрастание кончиков пальцев и хвостов у лабораторных грызунов. Внутри установок «Регенератрон» крысы с обширными полнослойными раневыми дефектами в жидкости регенерировали новую кожу (преимущественно путем контракции и вне раневого вставочного роста). В специальных локальных изоляторах, заполненных стерильными растворами, частично отрастают кончики пальцев у детей и взрослых. Исследования коллег подтверждают, что изотоничная водная среда благоприятна для посттравматической регенерации кожи. Причем технология лечения незаживающих ран в собственной жидкой среде (под пленочным перевязочным материалом DDB-M) уже успешно применяется в клинике. Однако коммерческих биореакторов для регенерации кожи в контролируемой водной среде пока нет. Целью данного исследования является разработка и техническая апробация нового устройства, создающего контролируемую локальную стерильную водную среду над реципиентным ложем раны, одновременно способного поддерживать жизнеспособность внесенных в устройство клеточных конструкций. Объектами исследования были лабораторные крысы и кролики. На раневую поверхность трансплантировались аутологичные клетки в остео- и хондросферах, а также микроскафолды с ростковыми клетками волос. Устройство представляет собой емкость из биоинертного прозрачного ультратонкого полистирола со съемной крышкой, по краям емкости – эластичные поля крепления, с помощью специального клея-герметика удерживаются на поверхности кожи. С помощью туров лейкопластыря устройство крепится к коже, сверху надевается защитный кожух, предохраняющий устройство от повреждений. Биореактор имеет вид системы открытого контура с вентилируемой крышкой (воздухопроницаемый антибактериальный фильтр), выравнивающей давление внутри биореактора с атмосферным. Камера роста клеток оснащена патрубками для подачи и извлечения культуральной питательной среды и газовой смеси, подключена к шприцевому дозатору и аспиратору с регулируемыми скоростями. Контроль и управление уровнем, температурой и составом жидкости автоматизированы, в стенке расположены микродатчики, программу смены жидкости можно изменять. Конструкция устройства позволяет проводить мультифотонную конфокальную прижизненную микроскопию тканей внутри устройства, получать четкие цифровые изображения *in vivo* их глубоких областей. С помощью одного прибора удастся совмещать технологии выполнения экспериментов «в пробирке» и на живом организме, в реальном времени измерять динамику морфометрических параметров биомедицинских клеточных продуктов, судить об их приживлении и оценивать их регенеративный потенциал. Таким образом, применение этого устройства является новым эффективным методом исследования сфероидов и тканеинженерных конструкций, их участия в регенерации, позволяет получать более достоверные результаты испытаний сфероидов и тканеинженерных конструкций, а также новых методов клеточной и тканевой терапии на животных моделях в водном микроокружении (особой питательной среде).

ВЛИЯНИЕ АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ РУБЦА В ПОДОСТРОЙ СТАДИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Лебедева А.И.¹, Муслимов С.А.¹, Шангина О.Р.¹, Афанасьев С.А.², Кондратьева Д.С.², Попов С.В.²

¹ ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

² Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Цель: выявление особенностей ремоделирования ишемизированного миокарда в подострой стадии после имплантации диспергированного аллогенного биоматериала (ДАБ) и определение роли продуктов распада биоматериала на межклеточные взаимоотношения.

Материал и методы. Крысам-самцам в контрольной группе ($n = 30$) через 5 суток после коронароокклюзии в бассейн стенозированной артерии интрамиокардиально вводили физиологический раствор, в опытной группе ($n = 30$) суспензию ДАБ в количестве 1,5 мг. Ткани миокарда исследовали через 7, 14, 50 суток от начала эксперимента с использованием гистологических (окраска гематоксилином и эозином, по Маллори, альциановым синим), иммуногистохимических (c-kit, GATA-4, Timp-2, FGFb), статистических методов.

Результаты. В опытной группе индекс площади рубца после применения БМА составлял $14,03\% \pm 6,31$. В контрольной группе $23,3\% \pm 2,44$ (t-критерий $p < 0,0005$, критерий Манна–Уитни $p < 0,003$), что было выше в 1,66 раза, чем в опытной группе. Аллогенный биоматериал в миокарде подвергался постепенной резорбции за счет макрофагальных клеток. Продуктами биodeградации ДАБ явились коллаген, сульфатированные (дерматан и кератансульфат) и несulfатированные (гиалуроновая кислота) гликозаминогликаны. ДАБ служил промотором ранней пролиферативной фазы воспаления и оказывал противовоспалительный эффект, что выражалось в макрофагато-фибробластической инфильтрации, активном ангиогенезе на раннем сроке (7 суток). В контрольной группе на данном сроке наблюдались признаки развившегося колликативного некроза в стадии экссудации. Частицы ДАБ являлись хемоаттрактантом недифференцированных стволовых c-kit+ и прогениторных GATA-4+-клеток миокарда. Были зафиксированы также и юные кардиомиоциты малых размеров с наличием сократительных элементов в саркоплазме в перинфарктной зоне. Численность FGF+-клеток в опытной группе былакратно меньше на всем протяжении эксперимента, а ингибитор металлопротеиназ Timp-2+ больше, чем в контрольной группе. Следовательно, в опытной группе продукты биodeградации аллогенного биоматериала привлекали кардиомиогенные стволовые клетки из клеточных ниш, способствовали их выживаемости и интеграции в ткань. Клеточный кардиомиогенез происходил на фоне ингибирования фиброза, адекватного ангиогенеза, что послужило формированию мышечно-соединительно-тканного регенерата и снижению площади рубца миокарда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛАСТИНОВОГО МАТРИКСА В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ КРАНИОФАЦИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Нигматуллин Р.Т.¹, Кутушев Р.З.¹, Мотыгуллин Б.Р.², Мухаметова Д.А.³

¹ ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

В последние годы в восстановительной хирургии структур костного скелета и мягкого остова широко используются эластиновые биоматериалы различного происхождения. (Annabi N., 2013; Lenardo B. Rocha, 2006; Tejeda-Montes E., 2014). Один из первых типов эластиновых матриксов как субстрата для репаративной регенерации опорных структур был разработан во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (патент № 2440148). В серии наших последующих работ были отмечены остеоиндуктивные свойства структурированной формы данного вида трансплантата. В настоящей работе проводится сравнительный анализ результатов экспериментальных костно-пластических операций по замещению дефектов свода черепа, глазницы и нижней челюсти.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах породы Вистар (n = 72). У лабораторных животных моделировались критические дефекты теменных костей, верхней стенки глазницы и тела нижней челюсти. В опытной серии дефекты замещались биоматериалом на основе эластинового матрикса. В контрольной группе дефекты костных структур оставались интанктными. Динамику репаративных процессов исследовали на 30, 90, 180, 270, 360-е сутки. Гистотопографические срезы трансплантата и прилежащего тканевого ложа окрашивались гематоксилином и эозином, по методам Маллори, Ван-Гизона. Проводились поляризационно-оптические исследования, использовались методы трансмиссионной электронной микроскопии.

Полученные результаты и обсуждение. В ранние сроки эксперимента эластиновый биоматериал, как правило, индуцирует пролиферацию волокнистой соединительной ткани по периферии трансплантата. При участии макрофагов биоматериал фрагментируется и поэтапно замещается регенератом. Остеогенные очаги в данные сроки представлены в зоне контакта биоматериала с костным ложем. Также выявляются очаги оппозиционного остеогенеза по периферии трансплантированного матрикса. Локальные процессы остеогенеза обнаруживаются в активно пролиферирующей волокнистой соединительной ткани. Кроме того, растущие зоны костного регенерата обнаруживаются непосредственно внутри эластиновой матрицы с ассимиляцией компонентов биоматериала. Данный процесс определяется нами как эластиновый остеогенез. В контрольной группе в аналогичные сроки также обнаруживаются процессы эндесмального остеогенеза, но уступающие по объему соединительно-тканного и костного регенерата. Полученные данные указывают на биосовместимость эластиновой матрицы и возможность ее использования в краниофациальной хирургии с целью оптимизации репаративного остеогенеза.

Следует также отметить, что формирование костных структур на месте эластиновой матрицы происходит по общим закономерностям заместительной регенерации, рекапитулируя эндесмальный тип развития свода черепа и отдельных структур костного скелета лица.

СПОСОБ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ ФРАГМЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО МАТРИКСА

Пономарева А.С., Кирсанова Л.А., Милосердов И.А., Севастьянов В.И.

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

Введение. Современные исследования направлены на восполнение пула β -клеток, пострадавшего вследствие аутоиммунного повреждения, путем создания биоинженерных эквивалентов поджелудочной железы, состоящих из инсулин-продуцирующих клеток или изолированных островков Лангерганса и матрикса-носителя, обеспечивающего более длительное выживание и эффективное функционирование трансплантируемых клеток. Актуальной задачей является получение тканеспецифического матрикса, способного имитировать для клеток микроокружение биологической среды.

Цель работы: получение тканеспецифического матрикса из фрагментов донорской поджелудочной железы (ПЖ).

Материалы и методы. Протокол децеллюляризации включал в себя 3 цикла замораживания и оттаивания фрагментов ПЖ с последующим механическим измельчением ткани и отмывкой в трех сменах буферного раствора ($\text{pH} = 7,4$), содержащего растворы 0,1% додецилсульфата натрия и повышающую концентрацию Тритона X100 (1, 2 и 3% соответственно). На каждом этапе децеллюляризации проводили рутинное окрашивание образцов гематоксилином и эозином и на общий коллаген (метод Массона). Дополнительно проводили иммуногистохимический анализ срезов децеллюляризованных фрагментов ПЖ на коллаген 1-го типа по инструкции производителя (Abscam, Великобритания). Цитотоксичность тканеспецифического матрикса оценивали *in vitro* методом прямого контакта согласно межгосударственному стандарту ГОСТ ISO 10993-5-2011 на линии подкожных фибробластов мыши L929.

Результаты исследований. Гистологическое исследование показало, что после трех циклов замораживания-оттаивания в образцах фрагментов ткани ПЖ не было обнаружено сохранившихся клеток, клеточных ядер и продуктов кариорексиса, но в строме наблюдали многочисленные мелкие эозинофильные фрагменты клеточного детрита. В процессе проведения последующей децеллюляризации соединительно-тканый каркас ПЖ полностью был свободен от зерен детрита: представлен тонковолокнистой сетевидной структурой, позитивно окрашенной по методу Массона и на коллаген 1-го типа. Полученные результаты показали отсутствие цитотоксичности децеллюляризованной ткани ПЖ.

Заключение. Предложенный протокол децеллюляризации фрагментов донорской поджелудочной железы является эффективным и позволяет получить свободный от клеток и клеточных фрагментов тканеспецифический матрикс, в составе которого идентифицируется коллаген 1 типа. Полученный матрикс не проявляет признаков цитотоксичности и может в дальнейшем использоваться для рецеллюляризации.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК 3D-КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ТИРЕОЦИТОВ, ТИРЕОИДНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ И МИКРООРГАНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА И ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Сергеева Н.С.^{1, 2}, Хесуани Ю.Дж.^{2, 3}, Кирсанова В.А.¹, Каралкин П.А.¹, Свиридова И.К.¹, Поляков П.А.¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ЧУ «3D Биопринтинг Солюшенс», Москва

Создание тканеинженерного конструкта (ТИК) любого органа требует на первом этапе разработки методологии культивирования и масштабирования *in vitro* основных видов клеток или надклеточных структур его составляющих или прогениторов этих клеток.

Цель: разработка методик 3D-культивирования тиреоцитов (ТЦ), тиреоидных фолликулов (ТФ) и микроорганов (МО) щитовидной железы (ЩЖ) человека как компонентов ТИК.

Материалы и методы. ТЦ, ТФ и МО выделяли из нормальной ткани ЩЖ человека и культивировали на полупроницаемых мембранах в среде, обогащенной лизатом тромбоцитов (ЛТ) человека, или в геле на его основе на границе раздела фаз (среда/воздух или гель/воздух) до 4,5 месяца, контролируя пролиферативную активность (Ki67), способность захватывать йод (NIS), синтезировать тиреоглобулин (ТГ), долю стволовых предшественников ТЦ (Oct3/4) и синтез коллагена (для МО).

Результаты. При 3D-культивировании ТЦ происходит селекция Oct3/4⁺ – положительных клеток, которые формируют ТФ, способных синтезировать ТГ. ТФ в динамике 3D-культивирования сохраняют способность синтезировать ТГ, несколько увеличиваются в размерах и сближаются, однако их количество не увеличивается. При 3D-культивировании МО вокруг них развивается соединительная ткань, богатая коллагеном, спонтанно объединяющая их в единый конструкт. Синтез ТГ в ТЦ в этом конструкте усиливается в ответ на ТТГ-стимуляцию. После 3D-биопечати МО в ячейки коллагеновой решетки с помощью биопринтера «Fabion» наблюдали созревание конструкта: выявлялось формирование соединительной ткани вокруг МО и их последующее слияние при толщине перегородок между ячейками, не превышающей 50 мкм.

Выводы. Разработана модель культивирования ТЦ, ТФ и МО ЩЖ человека в среде, обогащенной ЛТ, или в геле на его основе, на границе раздела фаз, позволяющая длительно сохранять их функциональность и использовать для формирования ТИК, в том числе путем 3D-биопечати.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Скалецкая Г.Н., Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Севастьянов В.И.

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

Актуальным и перспективным направлением регенеративной медицины является разработка тканеинженерных конструкций (ТИК) поджелудочной железы (ПЖ), так как они могут найти применение в лечении сахарного диабета, одного из наиболее распространенных и социально значимых хронических заболеваний.

Материалы и методы. ТИК получали в результате 7–10-дневной совместной инкубации *in vitro* флотирующих островкоподобных культур, полученных из ПЖ новорожденных кроликов, и биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (*Сферо*®ГЕЛЬ, Россия). Образцы ТИК ПЖ ввели внутрибрюшинно 16 лабораторным крысам линии Вистар со стабильной моделью стрептозотоцинового сахарного диабета. Шестнадцать животных с аналогичным уровнем гипергликемии составили контрольную группу.

Результаты. Через 2 недели после имплантации ТИК ПЖ у 14 из 16 крыс подопытной группы практически исчезли характерные клинические признаки сахарного диабета, такие как полидипсия, полиурия, гиподинамия. Восстановилась прибавка в массе тела, которая по интенсивности даже стала превышать таковую у здоровых интактных животных. При этом было отмечено существенное снижение гликемии, которая стабилизировалась на уровне, в среднем меньшем почти в 2 раза по сравнению с ее уровнем до имплантации. Стойкий антидиабетический эффект сохранялся до окончания 8-недельного срока опыта. При морфологическом исследовании ПЖ крыс-реципиентов были выявлены признаки регенерации собственных β -клеток.

Заключение. Полученные данные позволили предположить получение комбинированного антидиабетического действия внутрибрюшинного введения ТИК ПЖ, обусловленного как непосредственным функционированием имплантата, так и его стимулирующим влиянием на регенерацию β -клеток в собственных островках крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом.

**7. СОЦИОГУМАНИТАРНЫЕ АСПЕКТЫ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ**

ПРОДВИЖЕНИЕ ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ В РОССИИ: ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРЕД ОБЫВАТЕЛЯМИ

Резник О.Н.^{1, 2, 3}, Резник А.О.^{2, 4}

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва

⁴ Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

Прижизненно выраженное желание быть посмертным донором органов зависит от отношения членов общества к донорству и трансплантации. Одним из основных инструментов формирования отношения к проблеме на Западе сегодня стала ее активная популяризация в виде масштабных и агрессивных промокампаний. Эффективность программ по продвижению донорства органов в отечественной практике в таком формате представляется сомнительной вследствие преобладания в российском обществе традиционных взглядов, определяющих скорее настороженное отношение к агрессивным формам популяризации, особенно в таких деликатных областях, как посмертное донорство органов и их трансплантация. Программы по продвижению следует формировать адресно, с учетом уровня знаний, восприятия и отношения к донорству и трансплантации членов разных социальных групп.

В 2018 году нашим исследовательским коллективом впервые в отечественной практике были проведены точечные социологические исследования среди студентов медицинских специальностей. Результаты явно обозначили необходимость введения отдельной образовательной дисциплины, сфокусированной на современных проблемах трансплантации, имеющих остро социальный характер. Артикуляция наполнения такой дисциплины – направление дальнейшей работы в текущем году. Следующий этап социологических исследований состоит в выяснении текущей позиции медицинских специалистов разных профилей и представителей среднего медицинского персонала, с одной стороны, и студентов Санкт-Петербургской духовной академии и Исламской восточной академии как будущих священнослужителей – с другой. Анализ полученных результатов позволит выявить проблемные поля, в которых предстоит выстраивать модель отношения к донорству органов и трансплантации в тех социальных группах, представители которых в силу особенностей своей работы сталкиваются с необходимостью отвечать на вопросы обывателей о донорстве и трансплантации. Цель нашего исследования состоит в формировании «культурологического лексикона» как основы корректного обсуждения посмертной судьбы тела умершего человека без элементов агитации и пропаганды, но через демонстрацию взвешенной позиции специалистами разных категорий. Активность же по продвижению донорства и трансплантации имеет смысл сводить к призыву обращаться с волнующими вопросами к медицинским специалистам или священнослужителям, а не к выражению здесь и сейчас подкрепленной обывательскими, а значит, вряд ли взвешенными, представлениями готовности жертвовать свои органы.

Подготовлено при поддержке РНФ, грант № 17-18-01444, 2018 год.

СОЦИОГУМАНИТАРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФОРМИРОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО КОНЦЕНСУСА В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Резник О.Н.^{1, 2, 3}, Попова О.В.³, Тищенко П.Д.³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

³ ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва

Важнейшим условием успешного развития органного донорства в нашей стране является достижение национального консенсуса относительно научной обоснованности и этико-правовой доброкачественности трансплантологической деятельности. Здесь прежде всего важно отметить необходимость понимания и признания обществом (в том числе и широким медицинским сообществом) в качестве приемлемых основных принципов диагностики смерти (смерти как смерти мозга, смерти как прекращения сердечной деятельности – асистолические доноры), критериев забора органов на основе принципа презумпции согласия, принципов и правил справедливого распределения органов между потенциальными реципиентами. Причем просветительская работа должна осуществляться с учетом культурных и социальных особенностей различных социальных групп, с уважением к религиозным и, более широко, традиционным ценностям общества.

В достижении общественного консенсуса позитивную роль могут сыграть представители социальных и гуманитарных наук. Осмыслению социогуманитарных проблем, возникающих на пути формирования общественного доверия в трансплантологии, посвящена работа междисциплинарной группы экспертов, финансируемой в рамках проекта Российского научного фонда № 17-18-01444 (руководитель проф. О.Н. Резник). В междисциплинарную рабочую группу проекта (помимо трансплантологов) входят философы, специалист в области медицинской антропологии, психолог и молекулярный биолог.

Совместная работа врачей и гуманитариев в рамках проекта за период 2017–2019 г. позволила картировать и дать содержательный анализ наиболее актуальным и сложным моральным проблемам трансплантологии. Материалы исследований опубликованы и доступны в Интернете. В частности – в двух сборниках¹. В настоящее время идет работа над изданием коллективной монографии «Апоретика современной трансплантологии», в которой будут обобщены результаты трехлетнего исследования.

Среди тем публикаций наибольший интерес, с точки зрения задач обеспечения общественного согласия, представляют статьи, посвященные социокультурным формам органного донорства; социальным и гуманитарным причинам дефицита органов; концепциям национального самообеспечения органного донорства; истории и концептуальным основам определения смерти как смерти мозга; социологическому исследованию особенностей отношения к трансплантации органов студентами; влиянию религиозных представлений на оценку органного донорства; философско-антропологическим параметрам отношения к телу как общественному ресурсу, дару и товару; изучению с точки зрения медицинской антропологии специфики пациентского опыта реципиентов органов; особенностям отображения моральных проблем трансплантологии в современном искусстве (кинематографе).

¹ Социогуманитарные проблемы органного донорства: междисциплинарные исследования: сб. науч. ст. / Под ред. О. Н. Резника, О.В. Поповой. М.: Издательство Московского гуманитарного университета, 2017. 188 с.; Социогуманитарные проблемы органного донорства: междисциплинарные исследования: сб. науч. ст. / Под ред. О. Н. Резника. М.: 4 Принт, 2018. 134 с.

Результаты междисциплинарного исследования позволяют определить основные параметры системы социогуманитарных мероприятий, необходимых для эффективного функционирования трансплантологии и достижения национального консенсуса. В связи с особой актуальностью необходима проактивная гуманитарная экспертиза законопроекта «Донорство органов человека и их трансплантация» с целью выявления и купирования возможных социальных рисков, конфликтных ситуаций и затруднений его имплементации.

Тезисы опубликованы при финансовой поддержке РНФ № 17-18-01444.

НЕОБХОДИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ САМООБЕСПЕЧЕНИЯ ДОНОРСКИМИ ОРГАНАМИ ДЛЯ РОССИИ

Михель Д.В.

ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва

Основной проблемой российской трансплантационной медицины сегодня является дефицит донорских органов. Количество пациентов в России, нуждающихся в пересадке органов, возрастает. Некоторые российские граждане пытаются прибегать к получению трансплантационной помощи за рубежом (в Индии, Германии). «Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов» (2010), разделяемые подавляющим большинством стран, включая Россию, отвергают практику купли-продажи органов и трансплантационный туризм. «Стамбульская декларация о трансплантационном туризме и торговле органами» (2008), кроме того, призывает все страны, регионы и сопредельные области достигнуть самообеспечения в органном донорстве, обеспечивая достаточное количество органов для своих жителей. «Стамбульская декларация» (редакция 2018 г.) призывает, чтобы все страны стремились к достижению самодостаточности в области донорства органов и трансплантации. В Российской Федерации действует государственная программа «Развитие здравоохранения» (на период 2018–2025 гг.), которая является преемницей государственной программы, принятой в 2014 г. В рамках Программы предусмотрено мероприятие «Развитие системы донорства органов человека в целях трансплантации», которое включает в себя четыре направления реализации, касающихся обеспечения медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, организацией и ведением учета доноров, пациентов и донорских органов, обеспечением отчетности и организационно-информационным обеспечением мероприятий, направленных на проведение единой государственной политики в сфере здравоохранения по вопросам донорства и трансплантации. Представляется, что осуществление последнего из этих четырех направлений реализации Программы является наиболее проблематичным. Организационно-информационное обеспечение деятельности, касающейся донорства органов и трансплантации, в России осуществляется преимущественно СМИ, без привлечения представителей профессионального научно-гуманитарного сообщества. Имеющиеся примеры в области социально-гуманитарного обеспечения органного донорства и трансплантации свидетельствуют о том, что такая работа проводится несистематически, спонтанно, на инициативной основе, без поддержки Правительства РФ и Министерства здравоохранения, в основном за счет средств грантов или вообще без таковых. Однако значимость такой работы огромна, поскольку вопросы разработки комплексных стратегий самообеспечения донорскими органами не могут быть решены только профессионалами здравоохранения без поддержки ученых-гуманитариев. В пользу этого заключения говорит как международный опыт, так и объективная оценка сложившейся ситуации с дефицитом донорских органов в России.

Статья подготовлена при финансовой поддержке РНФ, грант № 17-18-01444, 2019 год.

МОТИВЫ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ОБ ОРГАННОМ ДОНОРСТВЕ (ЭТИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)

Майленова Ф.Г.

ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва

Принятие решения об органном донорстве, когда только что умер близкий человек, – непростой шаг для человека, так как зачастую он находится в эмоциональном шоке от горя и душевной боли, особенно если речь идет о ребенке. Тем не менее решение необходимо принять, и времени на долгое раздумывание, сбор информации, тщательное взвешивание альтернатив, выслушивание советов друзей и т. п. у него попросту нет. Решение принимается эмоционально, и от того, что повлияет на эмоции, зависит, будет ли получено согласие, и следовательно, получат ли больные, ожидающие донорский орган, шанс.

Эффект Николаса Грина, повлиявший на отношение к органному донорству целой страны (в Италии после этого исторического случая количество доноров увеличилось втрое), оказался возможным прежде всего потому, что родители погибшего мальчика не просто знали о проблемах трансплантологии, но и оказались готовы сразу принять решение и дать согласие на изъятие органов своего трагически погибшего ребенка, тем самым подарив жизнь семерым людям. Также сыграли роль отношение общества к этой ситуации, огромное внимание и благодарность всех жителей страны (не только тех, кому непосредственно помогли Грины). Именно благодарность, теплые чувства других людей поддержали и придали дополнительный смысл благородному поступку.

К сожалению, почти ежедневно множество людей в мире, включая Россию, оказываются на месте родителей Николаса Грина, и им предстоит сделать нелегкий выбор. Факторы, которые могут повлиять на их решение, можно разделить на две группы. *Внешние* – состояние медицинских технологий и политика государства, регулирующая взаимодействие врачей, доноров и реципиентов, осведомленность человека об этих технологиях, в том числе о том, что такое смерть мозга и органное донорство, и *внутренние* – его личная позиция, включающая в себя моральные ценности, убеждения, эмоции. Задача осведомленности населения о значении органного донорства решается на уровне государственных инициатив, включая также просветительскую работу врачей, ученых, с помощью СМИ (статьи, фильмы, телепередачи, показывающие и рассказывающие зрителям о существующих биомедицинских технологиях и проблеме нехватки донорских органов в трансплантологии).

Однако сами по себе знания и информированность – лишь часть мотивации. На личную позицию каждого человека влияют также его глубинные ценности и убеждения. Готовность помочь другим людям, отсутствие страхов и предубеждений, способность отвлечься от переживания своего горя и увидеть возможность совершить поступок, чувство доверия к врачам, которые готовы спасти жизни, – именно эти глубинные мотивы играют чрезвычайно важную роль.

Можно сказать, что эти два фактора, влияющие на решение (внешний и внутренний), смыкаются на проблеме *доверия*, которая является на самом деле одной из ключевых при принятии решения о донорстве. Принимая такое важное решение, человек понимает, что не сможет полностью проконтролировать его выполнение, он окажется во власти докторов, трансплантологов, и по большому счету, государства. Чем более понятной и прозрачной будет политика государства на уровне закона о донорстве и будут освещаться примеры его корректного понимания и выполнения, тем быстрее можно будет преодолеть стену недоверия, которая пока еще существует в умах большинства россиян.

Подготовлено при поддержке РНФ, грант № 17-18-01444, 2019 г.

ПОНЯТИЕ «НЕИЗБЕЖНОЙ СМЕРТИ МОЗГА» И ПРАГМАТИКА ПОСМЕРТНОГО ОРГАННОГО ДОНОРСТВА: ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Патракова А.П.

ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва

В настоящее время принято различать две категории посмертных доноров – доноры с установленным диагнозом «смерть мозга», или DBD-доноры (*DBD – donation after brain death*), и доноры с необратимой остановкой циркуляции крови в организме, также называемые DCD-донорами (*DCD – donation after circulatory arrest*). Чаще всего для пересадки используются органы доноров первой группы¹.

В связи с этим ведутся дискуссии об основаниях донорства у пациентов с неизбежной смертью (*DID – donation by the imminently dead / IDD – imminent death donation*)². В частности, для донорских служб всего мира особенно актуальными становятся признаки т. н. неизбежной или неминуемой смерти мозга (*imminent brain death*)³. Впервые термин «неизбежная неврологическая смерть» (*IND – imminent neurological death*)⁵ был введен Национальной сетью по донорству и трансплантации органов США.

Под неизбежной смертью мозга, согласно De Groot, E.F.M. Wijdicks и другим ведущим экспертам, понимается состояние глубокой комы. У такого пациента, находящегося на искусственной вентиляции, констатировано необратимое острое повреждение головного мозга известной этиологии с оценкой по шкале ком Глазго (1974)⁶ 3 балла (E1, M1, V1). При этом наблюдается отсутствие трех или более рефлексов ствола головного мозга. Дополнительным инструментом для выявления пациентов с неизбежной смертью мозга является шкала FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness*)⁷.

Очевидно, что в медицинской практике при решении тех или иных дилемм, связанных с вопросами реаниматологии и органного донорства, невозможно обойти прагматические аргументы. Тем не менее возникает вопрос о допустимости функционального подхода к определению смерти. Еще более проблемным с точки зрения этики представляется введение понятия «неизбежной неврологической смерти», неявно подразумевающего, что можно пожертвовать интересами одной категории пациентов ради другой. В таких вопросах наряду с потребностью в этической рефлексии возникает необходимость специализированного правового регулирования, которое, в свою очередь, сталкивается с рядом противоречий.

С философской точки зрения проблема здесь видится в осмыслении категории «неизбежности» в разных медицинских парадигмах (в частности, в доказательной и 4П-медицине). Предикция потенциального факта, по сути, отождествляется с констатацией уже свершившегося. Предикторы неминуемости смерти мозга, выявленные на основании ретроспективных исследований пациентов при помощи методов статистического анализа, неявно обретают парадоксальный онтологический статус «уже, но еще нет», что сопряжено с биоэтическими рисками в контексте прагматики органного донорства.

¹ Виноградов В.Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга. Ч. 1. С. 23.

² Sade R.M., Boan A.D. The Paradox of the Dead Donor Rule: Increasing Death on the Waiting List.

³ Groot Y.J. de [et al.]. Imminent brain death: point of departure for potential heart-beating organ donor recognition // *Intens Care Med*. 2010. Vol. 36. P. 1488–1494.

⁴ Минина М.Г. Разработка и внедрение в практику здравоохранения инновационной модели донорства органов. С. 49.

⁵ OPTN/UNOS OPO Committee Report. [Электронный ресурс].

⁶ Glasgow coma scale [Электронный ресурс].

⁷ Минина М.Г. Цит. соч. С. 49–50.

ДИАГНОЗ «СМЕРТЬ МОЗГА» КАК НАУЧНЫЙ ФАКТ И СОЦИАЛЬНАЯ КОНСТРУКЦИЯ

Попова О.В.

ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва

Современный этап развития науки и техники в области интенсивной терапии и трансплантации органов характеризуется непрерывным процессом обоснования концепции смерти как смерти мозга. Данный диагноз так и не стал рутинным как в связи с мировоззренческим фактором, так и в связи с накоплением данных об ошибочных случаях диагностики и проведением новых исследований в области нейронаук. Существующие концептуальные противоречия по проблеме смерти мозга, широко распространенные негативные стереотипы в отношении данного диагноза вызывают необходимость поиска единых критериев неврологического определения смерти. В то же время поиск общих критериев смерти мозга сталкивается с проблемой социокультурного определения смерти, существенных различий в интерпретации смерти, страдания, умирания, а также с накопленным научным опытом в констатации смерти в рамках существующих научных школ.

Таким образом, проблема легитимности смерти тесно связана не только с научными и технологическими разработками, но и с влиянием социокультурного контекста на понимание и восприятие различных определений и критериев смерти. В этой связи смерть человека может рассматриваться как социальный и культурный конструкт.

Таким образом, легитимизация критерия смерти мозга основана на присущих тому или иному обществу ценностях, а также на экспликации таких ключевых проблем для констатации смерти мозга, развития органного донорства и трансплантологии, как полнота и необратимость смерти, антропологические границы и идентичность человека.

Массив научной и околонуучной информации, проблематизирующей диагноз «смерть мозга», порождает эффект массового неприятия диагноза и его отторжения общественным сознанием. Смерть мозга теряет в сознании обычного человека характер абсолютного диагноза, рассматривается как явление, зависящее от уровня развития науки, способного (или неспособного) на современном этапе восстановить функционирование человеческого мозга в зависимости от социокультурных установок. В связи с этим мировая практика требует постоянного этического мониторинга практик органного донорства в поисках убедительных доказательств необратимости функционирования мозга.

В рамках нашего продолжающегося проекта «Социо-гуманитарные проблемы органного донорства: междисциплинарное исследование» (руководитель О.Н. Резник), представленного Российским научным фондом, в контексте анализа этико-правового регулирования смерти мозга рассматриваются различные социокультурные модели донорства, проводится этическая экспертиза сложившейся в контексте опыта различных научных школ мира практики диагностики смерти мозга, проводится кейс-стади наиболее релевантных для изучения проблемы смерти мозга ошибочных случаев диагностики смерти мозга, а также медицинских и этико-философских аргументов, направленных на элиминацию данного диагноза из системы здравоохранения.

Тезисы подготовлены при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 17-18-0144.

ЭТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СМЕРТИ МОЗГА ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

Скворцов А.Е.¹, Резник О.Н.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Введение. Констатация смерти на фоне продолжающейся экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) является сложным вопросом, как с практической, так и с этической точки зрения. Частным вариантом такой ситуации следует считать констатацию смерти на ЭКМО на основании диагноза смерти мозга (СМ). Протоколы для верификации такого состояния в настоящее время отсутствуют в отечественной клинической практике. Во всех случаях при сохраненном экстракорпоральном кровообращении после констатации смерти человека следует рассматривать вариант донорства органов, как на продолжающемся ЭКМО (по критериям диагностики смерти мозга), так и после отключения средств жизнеобеспечения (ЭКМО-сохранение органов – ЭКМО-СО).

Материал и методы. С октября 2017 года в стационарное отделение скорой медицинской помощи (СОСМП) университета было доставлено 36 пациентов с невосстановленным сердечным ритмом и продолжающейся аппаратной СЛР (на Lucas 2 и ИВЛ). При наличии критериев включения в протокол ЭКМО выполнялось подключение «диагностической» ЭКМО через бедренный сосудистый доступ или при наличии критериев включения в протокол ЭКМО для донорства констатировали биологическую смерть и затем подключали ЭКМО для сохранения донорских органов (перфузия начиналась через 20 минут) (n = 19). Всем пациентам и донорам на ЭКМО выполнялся сбор анамнеза и расширенная диагностика (ангиография, СКТ с контрастом, УЗИ, ЭКГ и т. д.), включая получение разрешения судебно-медицинского эксперта.

Результаты. Три пациента были переведены на длительную ВА ЭКМО в отделение реанимации после аппаратной СЛР. Длительность проведения ВА ЭКМО – от 3 до 5 суток. Во всех случаях спустя 8–12 часов наблюдалось восстановление собственного сердечного ритма, что потребовало перевода с полного на вспомогательное ВА ЭКМО. На 3-и сутки после подключения ЭКМО определялись признаки выраженного отека головного мозга у всех трех пациентов, вероятнее всего, на фоне реперфузионного повреждения, не поддающегося коррекции методами интенсивной терапии. В одном случае развилась быстро прогрессирующая полиорганная недостаточность, приведшая к летальному исходу, в виде тотального внутрисосудистого свертывания и остановки работы аппарата ЭКМО. В двух других случаях на ЭКМО потребовалась констатация смерти. Учитывая наличие работающего аппарата ЭКМО (RotaFlow, Maquet), восстановленного собственного сердечного ритма, обеспечение удовлетворительного газообмена (за счет оксигенатора), отсутствие рефлексов (атоническая кома), сохраненную удовлетворительную функцию внутренних органов, отсутствие потенциала к восстановлению неврологического статуса (наблюдение невролога в течение 72 часов), консилиумом врачей было принято решение о констатации смерти пациента на основании диагноза «смерть мозга». Ввиду отсутствия возможности констатации по стандартному протоколу (Приказ № 908н от 25 декабря 2014 г. «О порядке установления диагноза смерти мозга человека») в первом случае была применена следующая последовательность диагностических процедур: 8-канальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в течение 30 мин, зафиксировано отсутствие биоэлектрической активности мозга; затем пациенту выполняли двукратную контрастную панангиографию четырех магистральных сосудов головы с интервалом между исследованиями 35 минут, обязательным условием было поддержание за счет ЭКМО величины среднего

артериального давления во время проведения панангиографии на уровне 85–94 мм рт. ст. (определено отсутствие кровотока по всем внутримозговым артериям). Во втором случае выполнялась только двукратная панангиография четырех магистральных сосудов головы с интервалом между исследованиями 35 минут (определено отсутствие кровотока по всем внутримозговым артериям). После выполнения данных диагностических процедур решением консилиума по совокупности факторов была констатирована смерть пациента на основании диагноза СМ. В обоих случаях изъятие донорских органов не выполнялось ввиду отказа родственников от донорства.

Выводы. 1. Требуется разработка протокола диагностики смерти пациента на ЭКМО, в том числе констатация смерти человека на основе диагноза смерти мозга. 2. Обязательными диагностическими процедурами при диагностике смерти мозга на ЭКМО следует считать применение 8-канальной ЭЭГ и двукратной контрастной панангиографии четырех магистральных сосудов головы с интервалом между исследованиями не менее 30 минут. 3. Необходима разработка протокола «апноэтического» теста для пациентов на ЭКМО. Нами предлагается следующая последовательность действий: преоксигенация ЭКМО- $\text{FiO}_2 = 1,0$; в начале теста поток кислорода через оксигенатор 3–6 л/мин (нормокапния), затем при проведении «апноэтического» теста – поток кислорода через оксигенатор – ~1 л/мин (гиперкапния); отсоединение от аппарата ИВЛ и подключение интубационной трубки к мешку АМБУ, для создания положительного давления на выдохе; проведение серии тестов на определение paCO_2 в артериальной крови, до достижения значений более 60 мм рт. ст., осуществление контроля за наличием или отсутствием спонтанных дыхательных движений; при отсутствии дыхательных движений тест признается положительным, далее проводят ЭЭГ и двукратную контрастную панангиографию, а также доплерографию сосудов шеи. 4. Все случаи СМ на ЭКМО должны быть рассмотрены для донорства органов. 5. Наиболее этичным вариантом после констатации смерти пациента на ЭКМО на основании диагноза «смерть мозга» следует считать необходимость обсуждения с родственниками возможности реализации донорской программы («испрошенное» согласие), ввиду инвазивности метода.

Тезис был подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 17-18-01444 от 2017 года.

ВЛИЯНИЕ РЕЛИГИОЗНО-ФИЛОСОФСКИХ ВОЗЗРЕНИЙ НА ВОСПРИЯТИЕ ПРОГРАММ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ В ОБЩЕСТВЕ

Курганова И.Г.

ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва

Догматические положения религиозно-философских учений различных конфессий оказывают существенное влияние на модель восприятия органного донорства родственниками доноров и реципиентами. Данная проблема заслуживает серьезного научного анализа. Порядка 20% россиян не желают завещать свои органы для трансплантации по религиозным соображениям. Попытка анализа религиозных верований в контексте проблематики органного донорства вскрывает целый пласт проблем из области эсхатологии, сотериологии и посмертной жизни, мало поддающихся рациональной оценке. В данном аспекте наиболее продуктивным будет феноменологический подход. Религия является регулятором общественных отношений наравне с правом и моралью. Причем для верующего человека религиозные установления зачастую обладают неизмеримо большим авторитетом, чем нормы права. Поэтому правовое стимулирование программ органного донорства может не иметь позитивного воздействия в отношении потенциальных участников, имеющих религиозные убеждения в отношении трансплантации органов. Сегодня все традиционные религиозные конфессии дают положительные оценки трансплантологии, подчеркивая ее гуманистический характер. Большинство из них были приняты программные документы, содержащие легитимистские позиции в отношении органного донорства. Необходимо выделить два уровня регуляции: первый уровень – это уровень религии как социального института, на котором выносятся официальные легитимистские позиции по вопросам, имеющим для общества особое значение; второй уровень – это уровень личной веры индивида, на котором он формирует собственные религиозно-философские установки. Именно на уровне личной веры потенциальный участник часто принимает отрицательное решение в отношении программ религиозного донорства. В качестве исходной теоретической предпосылки влияния религиозно-философских факторов на формирование моделей восприятия органного донорства в обществе автор берет категорию религиозного отношения, которая также является исходной в «архитектонике» религиозных систем. Религиозное отношение – это информационный код религии. Задача религиоведов – представить этот информационный код в наиболее понятной, т. е. считываемой форме, как для законодателя, так и для врача или психолога, чтобы взаимодействие между верующим пациентом (либо родственниками потенциального донора) смогло состояться.

Природная детерминированность и свобода воли – два полюса бесчисленных религиозно-философских факторов, влияющих на выбор человека в отношении потенциального участия в программах органного донорства. Эти полюсы были рассмотрены нами на основе христианских концептов плоти и жертвы. Первый концепт проанализирован в рамках христианской антропологической мысли (в большей степени восточной православной традиции), второй – в более широком контексте христианской религиозной философии в соотнесении с экзистенциальной философией. В рамках рассмотрения концепта плоти был обнаружен ряд коннотаций, вполне совместимых с практиками трансплантологии и позволяющих совместить религиозную веру и участие в программах органного донорства, но при этом многие религиозно-философские положения могут быть названы «проблемными» в силу интенсивного воздействия на сознание верующего индивида в процессе принятия решения о возможном участии в программах трансплантологии: трехчленная модель строения человека (дух, душа и тело), особая связь души и тела, упование на волю Бога в вопросе о продолжительности жизни, представления о последующем воскресении и т. д. Концепт жертвы, напротив, можно рассматривать как источник наибольшей мотивации для положительного отношения к трансплантологии со стороны потенциальных доноров и их родственников.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РЕЛИГИОЗНЫХ КОНФЕССИЙ НА ОТНОШЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ОРГАННОМУ ДОНОРСТВУ

Смирнова Г.Ю., Романов С.В., Абаева О.П.

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород

Влияние религиозного фактора на отношение населения к проблемам трансплантации органов человека в разных странах весьма различно: ряд авторов указывает на снижение влияния национальных и религиозных особенностей по мере роста миграционной активности, в то же время в ряде стран религиозная принадлежность играет приоритетную роль при принятии решения об органном донорстве. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение возможности влияния представителей религиозных конфессий на принятие решения о возможности оформления согласия на посмертное донорство у представителей отдельных социальных групп населения нашей страны. Материалами исследования явились результаты анкетного опроса 168 студентов 1–2-го курсов регионального университета, 130 пациентов хирургических отделений больницы и 124 интервью с родственниками посмертных доноров.

Согласно полученным результатам, мнение представителя религиозной конфессии при принятии решения об оформлении согласия на посмертное донорство органов было значимо в группе студентов для $11,3 \pm 2,4\%$ респондентов, в группе пациентов – для $23,0 \pm 3,7\%$. Интервью с родственниками возможных посмертных доноров проводились с целью получения их согласия на эксплантацию органов. В рамках действующего законодательства подобная процедура является излишней, однако в Нижегородской области она осуществляется в связи с пожеланием администрации донорских баз. Согласно результатам, на протяжении последних семи лет в $11,2 \pm 2,8\%$ случаев родственники возможных посмертных доноров обращались за советом к священнослужителям, при этом во всех случаях результатом беседы стал отказ от изъятия органов. Таким образом, среди исследованных групп респондентов существует статистически значимая доля лиц, для которых мнение представителей религиозных конфессий имеет значение при принятии решения о возможности оформления согласия на посмертное органное донорство.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ: ХРИСТИАНСКИЙ ВЗГЛЯД

Шевчун А.Ю., Скуратова Н.А.

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель,
Республика Беларусь

Трансплантация органов и тканей человека является средством спасения жизни и восстановления здоровья людей. В настоящее время трансплантация является одним из направлений практического здравоохранения, которое в современном обществе превратилось в повседневное явление.

С момента первой трансплантации почки в Беларуси прошло 49 лет. За это время выполнены более 4000 операций. И каждый год их количество возрастает примерно на 500. В Беларуси с начала 2018 года выполнено более 450 операций по трансплантации органов. Проведено 325 трансплантаций почек, 80 – печени, более 40 – сердца, 4 – легких, и т. д. В листе ожидания на трансплантацию почки сегодня стоит 324 человека, на пересадку печени – 116, сердца – 58, легких – около 15 человек. На законодательном уровне в Беларуси действует презумпция согласия на изъятие органов.

По сей день не утихают споры об этическом аспекте подобных операций. Степень родственной близости донора и реципиента, право реципиента на получение информации о доноре и даже сама возможность изъятия органов для пересадки – это вопросы, не дающие покоя теологам, психологам, врачам и всем, кто так или иначе сталкивается с необходимостью спасения жизни путем трансплантации.

Вопрос изъятия органов умерших сложен с религиозной точки зрения. Основная проблема может быть сформулирована просто: то, что воспринимается трансплантологами как «органокompлекс» донора, для близких покойного является останками дорогого им человека. Задача врача крайне усложняется еще и необходимостью дать понять близким покойного, что этот человек, «чье сердце еще бьется» с биологической и юридической точки зрения, мертв.

Трансплантация как акт милосердия, направленный на спасение жизни и облегчение страданий человека, несмотря на многие теологические разночтения, большинством людей, являющихся приверженцами разных конфессий, воспринимается положительно. При этом одни рассматривают трансплантацию как бесполезное вмешательство в Божественный промысел, другие, напротив, как этически оправданную богоугодную попытку сохранить жизнь, данную человеку Богом. Среди безусловных гуманистических ценностей сторонниками нерелигиозного взгляда на практику трансплантации особо выделяются: добровольность, альтруизм, независимость.

Христианство с его традицией милосердия к страждущим и чудесами исцеления, явленными Христом, в наше время относится к идее трансплантации как «к подражанию подвигу Спасителя». Поступок донора и его родных, давших согласие на изъятие органов ради спасения жизни, во множестве случаев отныне признается примером духовного альтруизма, «посмертным благодеянием» покойного. При этом важно понимать, что операции по пересадке органов позволяют вернуть к жизни множество прежде обреченных больных.

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКИЕ МИФЫ И ЭРОЗИЯ ПРИВАТНОСТИ

Лебедев В.Ю.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», Тверь

Современная культурная ситуация характеризуется эрозией приватной сферы бытия человека, что влияет на сценарии социального поведения, включая отношение к болезни и медицине. При общем относительно высоком уровне элементарной грамотности медицинский нигилизм сохраняется, однако сменились его причины. Приватное как стабильная, предсказуемая и малодоступная зона бытия все более разрушается, становится условным, информационная культура ускорила этот процесс и сделала его необратимым. В условиях такой гибели приватного наблюдаются два типа реакции: защитный и конформный. Первый характеризует людей, чувствительных к разрушению приватной зоны, часто это немолодые люди, имеющие значительный опыт жизни в условиях традиционной приватности. Для них характерен скепсис по отношению к информационным технологиям как вообще, так и как к средствам разрушения приватного бытия. Центром приватной сферы является сама человеческая телесность, она соответствует всем основным признакам приватного: стабильна, подвержена контролю со стороны индивида, предсказуема, обладает независимостью и неприкосновенностью. Соответственно, все, что на деле или хотя бы предположительно может изменить такой онтологический статус тела, воспринимается как покушение на сам центр приватного бытия. Если реакция происходит по конформному сценарию, то наблюдаются отрицание и оборона, хотя бы и чисто пассивные. При осмыслении изменения приватности защищающейся личностью генерируются и специфические мифы – как способ осмысления и оценки ситуации. Антимедицинская мифология может сочетаться с рациональными построениями, образуя конгломерат. Угроза разрушения традиционной телесности особенно травматична, так как телесность – центральная и последняя зона приватности. Вариантов защитного поведения много, начиная с отказа от любых медицинских мер, расцениваемых как разрушение соматической приватности, ограничение независимости и наращивание контроля (пересадка органов, установка кардиостимулятора и т. п.). Порой генерация мифов обретает патопсихологические черты. Осмысление подобных вещей в художественной литературе усиливает медицинский нигилизм и настороженность. Преодоление трансплантологического негативизма требует усилий из-за укоренения в мифологическом. Более активно к указанной мифологии склоняются люди немолодые, с более сложным культурным опытом, а также с консервативными симпатиями (в частности, это и религиозные люди), молодое поколение, выросшее в условиях новой культуры, реализует конформный сценарий. Возникающий страх имеет не просто витальную (боязнь за жизнь), а экзистенциальную природу (боязнь утраты свободы и существования именно в качестве человека, а не «артефакта с искусственными органами»). Так как трансплантологические мифы и мотивированное ими поведение укоренены в процессах изменения приватности, эта мифология будет стойкой, но не всеобщей.

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОТНОШЕНИЯ К ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ В МОЛОДЕЖНОЙ СРЕДЕ

Богачев А.М.

ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», Санкт-Петербург

Коллектив лаборатории религиоведческих исследований РГПУ им. А.И. Герцена провел предварительное социально-психологическое исследование отношения к трансплантологии в молодежной среде (были опрошены 30 студентов с 19 лет по 21 год). Использовались методы социально-психологического интервью (на основе авторской анкеты), контент-анализа и глубинной интерпретации полученных результатов. В социально-демографические данные опрошенных входили: возраст, пол, вероисповедание.

Приведем некоторые из количественных данных, имеющих, на наш взгляд, противоречивый характер и вызывавших научный интерес. Все 30 опрошенных осведомлены о существовании трансплантологии, 25 из 30 (83,3%) убеждены в необходимости ее активно развивать, однако 28 из 30 (93,3%) заявляют об отсутствии интереса к трансплантологии. При этом 50% опрошенных относится к ней «с воодушевлением», а 24 (80%) испытуемых согласны на пересадку органов и себе, и своим близким. Но 11 (36%) респондентов трансплантология так или иначе пугает. Вообще, 11 (36%) опрошенных сообщают о позитивных ассоциациях и эмоциях по отношению к трансплантологии; 8 (26%) – о «нулевых» (отсутствие эмоций и ассоциаций); 7 (23,3%) – об отрицательных; 5 (16,6%) – о нейтральных (достаточно часто среди ответов (в 6 (20%) случаях) встречаются упоминания о мифе так называемой черной трансплантологии). Всего 13 (43%) испытуемых считает недопустимым запрет на трансплантологию из религиозных соображений (среди христиан таковых 33%).

Отметим, что среди испытуемых, считающих себя христианами, существенно чаще, чем у атеистов, возникают негативные ассоциации и эмоции в отношении трансплантологии (6 из 9; 66% ответов у христиан против 1 из 7; 14% – у атеистов), и наоборот, атеисты, как правило, позитивно относятся к трансплантологии, воодушевляясь ею (фактически в тех же пропорциях). Отметим, что у испытуемых с неназванным вероисповеданием преобладают неопределенные эмоции по отношению к трансплантологии (6 из 9 – 66%). Но при этом даже большинство христиан (6 из 9 – 66%) готовы на пересадку себе и близким органов в случае необходимости. У атеистов и испытуемых, отказавшихся назвать свое вероисповедание, этот показатель составляет почти 100%. Различий по гендерному признаку не зафиксировано.

Полученные нами данные и их интерпретация позволяют предположить, что среди современной молодежи трансплантология вызывает сильный бессознательный интерес при существовании связанных с ней бессознательных же страхов, отказе осознавать этот интерес, амбивалентности и даже амбидендетности отношения к ней, сильной на нее надежде и определенной блокировке соответствующих эмоций. Причем все эти факторы отношения достаточно сильно зависят от установки по отношению к вероисповеданию (на данный момент установка на атеизм способствует позитивному отношению к трансплантологии).

На основе вышеизложенного констатируется необходимость провести масштабное исследование защитных механизмов психики, возникающих при восприятии феноменов трансплантологии, и разработать соответствующие технологии психологической просветительской работы, в том числе с верующей молодежью (а также проработки связанных с трансплантологией мифов).

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКИЙ СУБДИСКУРС СОВРЕМЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО МИФА: СТРУКТУРА И ГЕРМЕНЕВТИКА

Прилуцкий А.М.

ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», Санкт-Петербург

Под современным медицинским мифом мы будем понимать совокупность нарративов, утверждающих, что современные медицинские технологии, деятельность медицинских институтов (в широком смысле) и отдельных специалистов, вопреки декларируемым благородным намерениям, направлена на достижение тайных целей, непосредственно вредных или потенциально опасных для общества и его отдельных представителей.

Основной мифологемой является мифологема о «двух уровнях смысла»: профанный смысл, предполагающий наличие благородных целей, доступен для наивных непосвященных, а знание «тайных, истинных намерений» доступно только для посвященных. Таким образом, формируется мифологическая герменевтика, задачей которой становится выявление истинных целей деятельности медицинских институтов, подразумевающее «разоблачение» их антихристианской и в целом античеловеческой направленности. Структура современного медицинского мифа построена на бинарной оппозиции, во многом напоминающей проанализированную К. Леви-Строссом, элементами которой является экзотерический фасад и эзотерическая закулиса.

В дискурсах современного медицинского мифа формирующую функцию выполняют фобии, связанные с различными медицинскими технологиями, так, например, страх перед прививками и вакцинацией сегодня затрагивает значительное количество реципиентов соответствующих мифологем.

Мифологические страхи базируются как на религиозных, так претендующих на рациональность установках. Так, на процесс формирования трансплантологического мифа влияют как присущие общественному сознанию смертные страхи, так и некоторые религиозно-мифологические установки, популярные среди приверженцев религиозных субкультур православного паттерна: речь идет о радикальных сообществах сторонников царевичества, борцов с ИНН, информационными технологиями, биометрическими паспортами, глобализмом etc. Включение трансплантологического мифа в эсхатологический контекст обеспечивается и благодаря обращению к теме поиска бессмертия. Если истинное бессмертие дарует Бог, то и антихрист может дать своим сторонникам некий аналог лже-бессмертия, являющегося продуктом демонических технологий. Таким образом, эсхатологическая тематика выступает интегративной силой, сближающей трансплантологический миф с мифом технофобским. Часто этический аргумент дополняется пара-богословским размышлением о том, что донор органов лишает часть своего тела христианского отпевания и погребения, что отчасти созвучно старообрядческим страхам, сопряженным с бритьем: утрачивая бороду, человек утрачивает тем самым «часть образа Божия» в себе. Подобное развитие мифологических концептов укладывается в логику развития технофобской эсхатологической мифологии и соответствует алармистским установкам, столь популярным в соответствующих религиозных субкультурах.

К ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ: ОТ Н.И. ПИРОГОВА ДО В.И. ШУМАКОВА

Иванюшкин А.Я.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Имя Н.И. Пирогова (1810–1881), бесспорно, стоит первым в ряду самых известных в мире отечественных врачей. Среди многочисленных научных заслуг Н.И. Пирогова в масштабе истории медицины в целом (в анестезиологии, военно-полевой хирургии, топографической анатомии и т. д.) видное место занимает его вклад в зарождение и развитие трансплантологии. В лекции «О пластических операциях вообще и ринопластике в особенности» (1835) Пирогов говорил о трансплантации как чудном явлении, «на познание которого хирург основывает самые смелые свои надежды». В работе советского историка медицины М.Б. Мирского «История отечественной трансплантологии» (1985) можно найти достаточно полный обзор вклада в развитие современной трансплантологии многих выдающихся отечественных ученых XIX в. (Ю.К. Шимановского, С.С. Ивановой, П.И. Дьяконова, К.П. Суслова, А.В. Мартынова и многих других), XX в. (С.К. Софотерова, А.И. Морозовой, Н.А. Добровольской, Е.Г. Черняховского, А.А. Немилова, И.И. Грекова, Н.Н. Петрова, В.П. Филатова, Ф.А. Андреева, С.С. Брюхоненко, Ю.Ю. Вороного, В.П. Демихова, Б.В. Петровского и многих других). Завершение этапа развития отечественной трансплантологии в XX в., несомненно, связано с именем В.И. Шумакова (1931–2008). Его заслуги в истории отечественной медицины как хирурга-трансплантолога общеизвестны (начиная с 1986 г. он осуществил первые успешные в нашей стране клинические пересадки сердца). И все-таки главным делом его жизни, с нашей точки зрения, является создание Института трансплантологии и искусственных органов.

Главная историческая роль Пирогова заключается в том, что он стал первым отечественным врачом, чьи научные достижения вошли в сокровищницу мировой научной медицинской мысли. Примечателен такой исторический факт. В 1838 г. Пирогов прибыл в научную командировку в Париж. Когда он представился профессору Вельпо как «русский врач», последний в этот момент как раз читал его работу «Хирургическая анатомия артерий и фасций».

Здесь можно провести параллель с исторической ролью В.И. Шумакова в развитии отечественной и мировой трансплантологии – с самого начала создания Института трансплантологии и искусственных органов он понимал значение междисциплинарного подхода в современной науке (технонауке). В 80-е годы вместе со своей междисциплинарной командой ученых и инженеров продуктивно работал над созданием первых отечественных гемосовместимых полимерных материалов. С 1984-го по 2008 г. возглавлял кафедру физики живых систем при Московском физико-техническом институте. В настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова – одно из ведущих в мире учреждений такого профиля. Так, в 2010–2017 гг. здесь были выполнены трансплантации сердца 728 пациентам, при этом летальность в листе ожидания в 2010 г. составила 16,1%, а в 2017 г. уменьшилась до 3,2% (Готье С.В., Попцов В.Н., Колоскова Н.Н. и др.).

Характерный факт: Н.И. Пирогов и В.И. Шумаков являются единственными врачами среди 26 почетных граждан города Москвы.

Подготовлено при поддержке РНФ, грант № 17-18-01444, 2019 г.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ ВРАЧЕЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

Шевченко Н.О.¹, Ивашкина М.Г.¹, Логвинова Е.А.², Стаханова Е.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Термин «эмоциональное выгорание» введен американским психиатром Н.И. Freudenberger в 1974 г. Результаты первого исследования были опубликованы в 1976 г. К. Маслач, определившей «эмоциональное выгорание» как дезадаптированность к рабочему месту из-за большой рабочей нагрузки и неадекватных межличностных отношений. Это состояние характеризуется чрезмерной тратой психической энергии, психосоматической усталостью и эмоциональным истощением, и как следствие, повышенной раздражительностью, снижением самооценки, расстройством сна и иногда соматическими реакциями. Согласно современным представлениям, врачи входят в число специалистов, особенно подверженных синдрому эмоционального выгорания. Последнее может негативно отражаться на качестве и результатах работы.

Цель: изучение степени и особенностей синдрома эмоционального выгорания среди врачей, работающих в трансплантологической клинике.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в период с 24.06.19 по 03.07.19, с участием 25 врачей отделений хирургического профиля обоего пола, в возрасте от 29 до 40 лет.

Использованы опросник выгорания К. Маслач, опросник «Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности» (ДОРС) А. Леоновой и С. Величковской; шкала психологического стресса PSM25 Лемура–Тесье–Филиона в адаптации Н.Е. Водопьяновой, личностный опросник (SACS) С. Хобфолла, методика диагностики уровня «Эмоционального выгорания» В.В. Бойко.

Результаты проведенного исследования показали, что, согласно опроснику ДОРС, испытуемые обладают низким уровнем пресыщения. Результаты тестирования с использованием опросника К. Маслач показали, что испытуемые обладают низкой редукцией профессионализма. Обработка результатов тестирования с использованием шкалы PSM25 продемонстрировала низкий уровень стресса. Результаты тестирования по личностному опроснику SACS показали высокое стремление испытуемых к вступлению в социальный контакт.

Среди респондентов, принявших участие в исследовании, было 13 врачей-ординаторов 2-го года обучения и 12 врачей со стажем работы 2–7 лет. По всем тестируемым показателям статистически достоверных различий между ординаторами с опытом работы около двух лет и врачами кардиохирургических отделений со стажем от двух до семи лет не выявлено. Полученные результаты не в полной мере совпадают с опубликованными в научной литературе данными. Последнее может быть связано, с одной стороны, с ограниченной выборкой настоящего исследования, с другой – с относительно небольшим стажем работы испытуемых. Очевидно, проведение аналогичных исследований с участием врачей различных специальностей может помочь представить истинную картину особенностей психоэмоционального статуса врачей, разработать методы коррекции и профилактики выявляемых отклонений.

Выводы. Врачи трансплантологической клиники, принявшие участие в исследовании, мало подвержены эмоциональному выгоранию: обладают низким уровнем стресса и пресыщения, высоким стремлением к социальным контактам и низкой редукцией профессионализма.

К ВОПРОСУ О МОДЕЛИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРЕСАДКУ ПЕЧЕНИ, И ВРАЧЕЙ ЦЕНТРА ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Романов С.В., Рябова Е.Н., Абаева О.П., Васенин С.А., Загайнов В.Е.

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород

Положение пациента, перенесшего операцию по трансплантации органа, имеет целый ряд специфических особенностей: к данной группе относятся люди, которые длительное время страдают тяжелым заболеванием, и число их по сравнению с другими группами пациентов крайне невелико. Многие пациенты центра трансплантации перенесли крайне тяжелый период ожидания донорского органа, поскольку средний срок такового в России для реципиентов почки в 2017 году составил 4,7 года, печени – 3,8 года, сердца – 2,6 года.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось изучение особенностей формирования модели взаимоотношений врача и пациента, перенесшего трансплантацию органа. Исследование проводилось на базе центра трансплантации ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России по материалам анкет 126 реципиентов печени.

Среднее время пребывания в листе ожидания для пациентов составило около трех лет. При появлении информации о наличии подходящего донорского органа $94,5 \pm 2,0\%$ опрошенных почувствовали облегчение, остальные – тревогу. 100% опрошенных отметили, что послеоперационный период протекал тяжело, при этом у $95,2 \pm 2,0\%$ респондентов после операции имеются проблемы со здоровьем по основному заболеванию. Все пациенты, работавшие или учившиеся перед операцией, продолжили вести свой обычный образ жизни, однако никто из респондентов, имевших группу инвалидности, не смог начать трудовую деятельность. Все участники опроса были довольны отношением медицинского персонала, более того, $90,5 \pm 2,1\%$ отметили, что воспринимают лечащего врача центра трансплантации органов как близкого человека; $81,0 \pm 3,5\%$ опрошенных с любыми проблемами, связанными со здоровьем, обращаются в первую очередь в центр трансплантации, и только впоследствии – к участковому терапевту; $92,9 \pm 2,3\%$ участников опроса отметили, что обсуждают с врачом центра трансплантации и свои социальные проблемы, такие как перспективы работы, учебы или оформление группы инвалидности.

Таким образом, в силу длительности и тяжести заболевания, преодоления психологически крайне тяжелого периода пребывания в листе ожидания и перенесения тяжелой операции взаимоотношения реципиента донорских органов и врача центра трансплантации имеют преимущественно черты патерналистской модели, основанной на полном доверии со стороны пациента и стремлении врача помочь пациенту в решении проблем, выходящих за рамки обычного диспансерного наблюдения.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ: ПОДХОД С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

Шевченко С.Ю.

ФГБУН «Институт философии Российской академии наук», Москва

Одним из важных источников принятия организационных решений в системе здравоохранения служит качество жизни пациентов, достигаемое в результате применения определенного метода лечения. В Европе и США для принятия таких решений зачастую используется интегральный показатель QALY (годы жизни с поправкой на качество). Постепенно расширяется применение этого показателя и в российском здравоохранении. Однако представляется возможным, что применение QALY может привести к недооценке значимых для пациента результатов трансплантологической помощи. Так, в одном из американских исследований сделан вывод, что диализ предпочтительнее пересадки почки от HLA-несовместимого донора, исходя из показателей затрат на каждый год жизни с поправкой на качество (72,4 тыс. долл. против 80,4 тыс. долл.; Axelrod D.A. et al. Am J Transplant. 2018). Норвежское исследование показало, что по этому же показателю диализ предпочтительнее пересадки почки для пациентов старше 65 лет (88,1 тыс. евро против 76,4 тыс. евро; Heldal K. et al. Clinical Kidney Journal. 2019).

Построенная на QALY методология принятия решений подвергается критике не только за узкоутилитарный подход, но и за ограниченность понимания человеческого здоровья. Оценка качества жизни строится исключительно на рассмотрении текущего физического благополучия: отсутствии боли, возможности выполнять базовые бытовые задачи (Ruger J.P. Journal of Human Development and Capabilities. 2015). За рамками рассмотрения оказывается более широкий круг возможностей, доступ к которым входит в понятие полноценной здоровой жизни. Спектр этих возможностей рассмотрен в книге Nussbaum M., 2011, а понимание здоровья как двухкомпонентного феномена (текущее состояние (благополучие) + доступные возможности) предложен в работе Nordenfelt L., 2016. При этом под возможностями понимаются не только доступ к удовлетворению текущих потребностей и интересов пациента, но и отсутствие препятствий для профессиональной, личностной, социальной и др. самореализации. Иными словами, подход с точки зрения возможностей (capability approach) позволяет принять во внимание значимые аспекты здоровья, являющиеся необходимой составляющей разных видов самореализации. Так, в рамках оценки результатов пересадки почки данный подход позволяет напрямую включить в определения качества жизни пациента возросшую мобильность и свободу выбора места жительства, которые если и брались в расчет в рамках методологии QALY, то косвенным и случайным образом.

Таким образом, основанный на возможностях подход к определению качества жизни и здоровья обладает определенными преимуществами перед методологией QALY и может позволить более полно оценить результаты трансплантологической помощи.

Тезисы подготовлены при финансовой поддержке РНФ, грант № 17-18-01444.

8.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ: ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

Курабекова Р.М.¹, Макарова Л.В.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Олефиренко Г.А.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Значительное увеличение в последние годы числа трансплантаций солидных органов приводит к лавинообразному нарастанию клинических и лабораторных данных, сохранение и эффективный анализ которых невозможно проводить без применения современных информационных технологий. Для автоматизации рабочих процессов в научно-исследовательских лабораториях необходимы оригинальные, адаптированные под научные задачи программные продукты, создание которых связано со значительными временными и финансовыми затратами. В то же время существует специализированное программное обеспечение для автоматизации работы клинко-диагностических лабораторий – это стандартные лабораторные информационные системы (ЛИС), представляющие собой многофункциональные информационные технологии. Современные ЛИС обладают клиент-серверной, многоуровневой архитектурой и способны выполнять основные задачи автоматизации аналитических лабораторий, такие как регистрация пациента и образца, ввод и валидация результатов анализов, хранение данных, формирование отчетов, интеграция с оборудованием и другими информационными системами, что позволяет хранить и анализировать значительные объемы информации. Несмотря на широкие возможности стандартной ЛИС, существуют некоторые ограничения для ее внедрения в научно-исследовательской лаборатории, работа в которой отличается нестандартностью задач.

Цель – анализ опыта адаптации, внедрения и использования ЛИС при исследовании биомаркеров у реципиентов солидных органов.

Материалы и методы. Регистрация и хранение информации об образцах сыворотки крови реципиентов органов, а также сбор и хранение клинических и лабораторных данных, формирование отчетов и интеграция с оборудованием проводились с помощью лабораторной информационной системы «Ариадна» (Биохиммак, Москва).

Результаты. В 2013 году в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» была внедрена ЛИС, адаптированная для решения научно-исследовательских задач. Адаптация системы заключалась в создании четырех дополнительных решений, необходимых для выполнения задач лаборатории.

Первым решением было **создание системы учета и хранения** коллекции замороженных образцов сыворотки крови, отсутствовавшей в стандартной системе, поскольку в клинко-диагностической лаборатории, как правило, нет задачи хранения образцов. Для этого была введена новая услуга «Хранение», которая содержит дату взятия и дату регистрации образца, тип антикоагулянта, место хранения и др. Для систематизации коллекции использовалась сквозная нумерация образцов, сочетавшая индивидуальный номер образца (IDs) и кодирование его места в хранилище (номер штатива, ряда и места). После регистрации нового образца в ЛИС формируется шаблон для его маркировки и все необходимые данные (IDs, фамилия пациента, дата взятия и тип анти-

коагулянта) передаются на термопринтер для печати этикетки. Новая услуга дает возможность отслеживать в системе все хранимые образцы и операции с ними, автоматизировать маркировку и проводить отбор образцов по IDs, что позволяет снизить число возможных ошибок при обработке и отборе образцов. Для информатизации банка биологических образцов обычно разрабатываются специализированные программы, не входящие в ЛИС, но которые могут обмениваться данными с лабораторной и другими системами. Решение, использованное в нашем случае, когда учет образцов встроен в ЛИС, является более простым, но полностью функциональным, хотя и не лишенным таких ограничений, как невозможность повторного использования номеров утилизированных образцов.

Второе решение заключалось в создании **возможности ввода в систему результатов анализа исследуемых новых биомаркеров**, для чего были созданы новые услуги – назначения анализов на все исследуемые биомаркеры. Кроме того, ЛИС была интегрирована с микропланшетным спектрофотометром «Zenyth 340» с помощью программы «Ридер М», что позволило автоматически направлять заказ на определение биомаркеров из регистратуры ЛИС на прибор, а затем, после проведения анализа, автоматически рассчитывать концентрацию исследуемого биомаркера и экспортировать полученные результаты обратно в информационную систему. Такая автоматизация предотвращает риск возникновения ошибок, связанных с ручным расчетом и вводом данных.

Третьим изменением было **значительное дополнение карты пациента** полями с информацией о диагнозе, типе и дате трансплантации, органном доноре и совместимости с ним, дополнительных хирургических вмешательствах, типах отторжения, различных видах осложнений и т. д. Полученная в результате изменений карта содержит краткую формализованную клиническую характеристику пациента, данные в которую вводятся путем выбора из предлагаемого списка. Система позволяет пользователю при необходимости вводить дополнительные поля для регистрации новых клинических данных. Возможна интеграция ЛИС с медицинской информационной системой (МИС), что позволит автоматически загружать необходимые клинические данные из истории болезни, внесенные лечащим врачом, и избегать ошибок ручного ввода сотрудниками лаборатории клинической информации.

Последним, но самым важным изменением было **создание новой возможности для извлечения совокупных данных**. В стандартной ЛИС нет функционала, позволяющего извлекать данные по различным критериям для групп пациентов, т. к. задачей клинико-диагностической лаборатории является предоставление результатов анализов индивидуального пациента. Для получения совокупности клинических и лабораторных данных для различных групп пациентов с заданными параметрами в модуле «Выборки» были созданы новые виды отчетов, позволяющие формировать выборки образцов или результатов исследования биомаркеров по таким критериям, как выполненность исследований образца на определенные биомаркеры, диагноз, тип и дата трансплантации, срок после трансплантации, совместимость с донором и др. В результате была создана возможность формирования таблиц с необходимым набором данных для дальнейшей обработки в специализированных статистических программах. Таким образом, мы получили уникальную ЛИС, которая позволяет создавать совокупную базу клинических и лабораторных данных для различных групп пациентов, чего нет в стандартных лабораторных или медицинских системах. На основе этого решения были созданы и зарегистрированы базы данных биомаркеров различных групп реципиентов.

Несмотря на внесенные изменения под задачи определенной научной лаборатории, данная система не стала узкоспециализированной, а напротив, приобрела некоторую универсальность, что позволяет рекомендовать ее к использованию в научно-клинических учреждениях как базу данных для хранения и анализа клинических показателей, результатов рутинных и научных лабораторных исследований. Дальнейшее расширение карточки пациента позволит использовать эту систему не только для целей научной лаборатории, но и для ведения регистра различных пациентов с необходимыми характеристиками и результатами анализов. Кроме того, в рамках этой системы можно вести банки различных биологических образцов и формировать базы дан-

ных различных пациентов. Следует особо отметить необходимость и значение формирования баз клинических и лабораторных данных различных пациентов, анализ которых позволит понять механизмы нормальных, патологических и фармакологических процессов, протекающих при трансплантации органов, и значительно ускорить процесс развития подходов к персонализации ведения и стратификации пациентов. Дальнейшее накопление данных различных типов в общие базы, сотрудничество между исследователями, лабораториями и клиниками является основой для развития персонализированной медицины.

С июня 2013-го по май 2019 года в ЛИС была аккумулирована клиническая и лабораторная информация о 1849 пациентах (реципиенты сердца, печени, легких, родственные доноры печени и пациенты из листа ожидания). Проведены регистрация и анализ 10 639 образцов сыворотки/плазмы крови, полученных в различные сроки до и после трансплантации: от 2663-го дня до трансплантации и до 7296-го дня после трансплантации. В образцах проведено определение до 26 различных биомаркеров, таких как растворимый CD30, растворимый CD40 лиганд, антитела против HLA I/II классов, антитела к кардиолипину, гепсидин, церулоплазмин, гаптоглобин, гомотистеин, инсулиноподобный фактор роста 1, гормон роста, плацентарный фактор роста, трансформирующий фактор роста и др. На основе анализа полученных данных в российских и зарубежных изданиях опубликовано более 70 работ, включая статьи и тезисы конференций, получены 3 патента (патенты РФ №№ 2602302 от 20.11.2016, 2603461 от 27.11.2016 и 2619216 от 12.05.2017), зарегистрированы 2 базы данных биомаркеров (свидетельства о госрегистрации № 2015620210 и № 2015620209 от 06.02.2015), защищены 6 кандидатских и докторская диссертации. Для дальнейшей оптимизации работы лаборатории необходима интеграция ЛИС с другим лабораторным оборудованием, медицинскими и другими информационными системами трансплантологического центра, что позволит снизить риск ошибок ручного ввода клинической и лабораторной информации, а также даст возможность проводить автоматизированный учет реактивов и образцов. И самое важное, что такая интеграция информационных систем медицинского учреждения позволит аккумулировать большие объемы валидированных специалистами данных, всесторонний анализ которых позволит получать новые знания.

Заключение. Адаптация стандартной ЛИС к потребностям исследовательской лаборатории позволила создать систему, интегрирующую возможности нескольких информационных систем – учета биологических образцов, лабораторной и медицинской систем, а также базы данных клинических и лабораторных показателей, что значительно снизило затраты на программное обеспечение. Благодаря автоматизации, учету и управлению рабочими процессами лаборатории, внедрение ЛИС позволило оптимизировать и более эффективно решать научные задачи. Таким образом, использование современных информационных технологий в медицинских исследованиях решает не только операционные задачи, позволяя эффективно автоматизировать и управлять работой лаборатории, но и создает новое качество: дает возможность получения новой информации путем анализа больших объемов данных и формирует основу для решения задач персонализированной медицины.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПЕРСОНИФИКАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ НА ОСНОВЕ ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ

*Курабекова Р.М.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Макарова Л.В.¹, Олефиренко Г.А.¹,
Цирульникова О.М.^{1, 2}, Пашикова И.Е.^{1, 2}, Шевченко А.О.^{1, 2}, Шевченко О.П.^{1, 2}*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Дальнейшее улучшение отдаленных результатов трансплантации органов связывают в значительной мере с совершенствованием и персонализацией иммуносупрессивной терапии. Благодаря исследованиям последних лет не вызывает сомнения, что перспективным направлением оптимизации иммуносупрессии является поиск новых биомаркеров, отражающих степень активации различных звеньев и компонентов иммунной системы и позволяющих объективно оценить эффективность терапии.

Цель работы – сравнительный анализ методических подходов к персонализации иммуносупрессии после трансплантации солидных органов на основе биомаркеров иммунного статуса и их корреляции с дозой такролимуса у реципиентов.

Материалы и методы. Анализ проведен по публикациям, поиск которых проводился в базах Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и Академия Google (<https://scholar.google.ru>) по ключевым словам «биомаркер», «трансплантация органов», «методы подбора иммуносупрессии» и т. п. В анализ также включены результаты собственных исследований.

Результаты. Число публикаций, связанных с исследованием различных биомаркеров, составляет более 800 тысяч, из которых около 50 тысяч относятся к трансплантологии. В качестве потенциальных диагностических маркеров исследуются различные компоненты крови и мочи, среди них различные типы иммунных клеток, белки, метаболиты, клеточные детерминанты и транскрипты, матричная и микроРНК, а именно аналиты, связанные с хроническим и острым отторжением, развитием фиброза или иммунной толерантностью, такие как анти-HLA антитела, донор-специфические антитела, регуляторные Т-клетки, интерферон гамма (IFN- γ), интерлейкин 10, микроРНК 210, хемокины CXCL9/10 и многие другие. Исследования показывают, что в зависимости от типа трансплантации, проводимой терапии и других параметров выбор оптимального индикативного биомаркера может варьировать.

Исследования, проведенные в нашем Центре, показали, что такие биомаркеры, как растворимый CD30, маркер активации Т-клеток, растворимый лиганд CD40, фактор костимуляции лимфоцитов, гемопоэтические стволовые клетки CD45/34+, трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), гормон роста и другие, могут иметь прогностическое значение при трансплантации солидных органов. В отличие от работ других авторов в наших исследованиях выявлена связь TGF- β 1 и ИФР-1 не только с функцией печени и осложнениями после трансплантации, но и с дозой иммуносупрессанта такролимуса в крови, что позволяет прямо оценивать эффективность препарата и подбирать его дозу.

К настоящему времени наиболее полно охарактеризованы методы количественного определения пролиферации различных субпопуляций Т-клеток (смешанная лимфоцитарная реакция, СЛР), высвобождения АТФ в Т-клетках («ImmuKnow», Cylex, США), секреции Т-клеточных цитокинов (ELISPOT, enzyme-linked immunospot, фермент-связанный иммуноблот), а также определения в крови различных растворимых биомаркеров, таких как интерферон IFN- γ (QuantiFERON Monitor, Qiagen, Нидерланды), TGF- β 1, ИФР-1 и другие.

Сравнительный анализ наиболее полно описанных методов подбора иммуносупрессии по показателям сложности и длительности выполнения теста, воспроизводимости и диагностической эффективности выявил, что наиболее высокие показатели демонстрируют тесты, основанные на определении иммунных биомаркеров в крови, таких как ИФР-1 и TGF- β 1.

Таблица

Характеристики методов оценки иммунного ответа после трансплантации органов

Метод	Воспроизводимость	Сложность	Длительность	Диагностическая эффективность
СЛР	Низкая	Высокая	18–24 ч	Н. д.
ImmuKnow	Низкая	Средняя	18–24 ч	Н. д.
ELISPOT	Высокая	Высокая	18–24 ч	Н. д.
QuantiFERON Monitor	Высокая	Средняя	16 ч	0,75
TGF- β 1	Высокая	Средняя	6 ч	0,66
ИФР-1	Высокая	Средняя	6 ч	0,80

Так, диагностическая эффективность определения уровня ИФР-1 при подборе дозы такролимуса у детей – реципиентов печени по результатам ROC-анализа составляет 0,80, что считается хорошей характеристикой для подобного теста. Для сравнения: диагностическая эффективность коммерческого теста QuantiFERON Monitor, который представляет собой метод количественного определения IFN- γ , секретируемого лимфоцитами периферической крови в ответ на стимуляцию антигенами, составляет 0,75.

Следует отметить, что, несмотря на большое число исследований, до настоящего времени не удалось выявить достаточно надежных биомаркеров, эффективность которых доказана в клинических условиях. Существенным препятствием для практического использования маркеров является то, что исследования проведены в одном центре и на небольших выборках, что не позволяет считать эти результаты в полной мере убедительными.

Заключение. Наилучшими показателями диагностической эффективности обладают тесты для подбора иммуносупрессии, основанные на определении уровня в крови ИФР-1 и TGF- β 1. Для внедрения в клиническую практику тестов с приемлемыми характеристиками необходимо проведение многоцентровых исследований.

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА ТЕЛА У РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Строков А.Г., Поз Я.Л.

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

Статус гидратации оказывает существенное влияние на течение раннего и отдаленного послеоперационного периода у реципиентов донорских органов. В то же время закономерные изменения массы и состава тела пациентов, связанные с самим оперативным вмешательством и иммуносупрессивной терапией, а также с изменением образа жизни и питания, требуют постоянной оценки количества избыточной жидкости, подлежащей удалению в ходе сеансов заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Мы проанализировали данные биоимпедансной спектрометрии (БИС) у реципиентов сердца, легких и печени, находившихся на ЗПТ более 3 месяцев.

У реципиентов сердечного и легочного трансплантатов отмечалось падение массы тела в течение длительного периода после трансплантации. В большинстве случаев этот период у реципиентов сердца составлял около полугода, средняя потеря массы тела составила $14,2 \pm 6,4$ кг (в некоторых случаях превышая 20 кг), при этом индекс массы тела снижался в среднем с $29,3 \pm 5,7$ до $24,1 \pm 4,4$ кг/м². Изменения массы тела происходили в основном за счет жировой массы, в то же время индекс жировой массы практически во всех случаях оставался в пределах нормы. В данной группе реципиентов исходно отмечался дефицит тощей массы тела, в среднем составлявший $21,6 \pm 8,1\%$ от нижней границы нормы, который персистировал в процессе наблюдения. Регулярное проведение БИС позволяло своевременно отслеживать падение массы тела и избегать значимого накопления избыточной жидкости между сеансами ЗПТ (рис.)

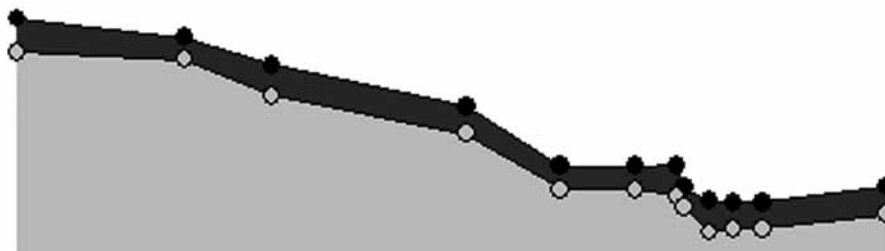


Рис. Динамика массы тела и величины гипергидратации у реципиента сердечного трансплантата в ходе 8 месяцев наблюдения по данным БИС

Подобные наблюдения отмечались и в немногочисленной пока группе реципиентов легочного трансплантата. В группе реципиентов трансплантата печени или ее фрагмента отмечалось увеличение массы тела, включая не только жировую, но и тощую массу, уже в раннем, менее месяца, посттрансплантационном периоде. Лишь в одном случае у пациентки с первичной оксалурией отмечался 3-месячный период потери массы тела после трансплантации фрагмента печени.

Рутинное применение БИС у реципиентов донорских органов, находящихся на ЗПТ, позволяет своевременно выявлять изменения состава тела. Это оптимизирует отработку статуса нормогидратации, являющуюся у данной сложной категории больных весьма непростой задачей. Кроме того, динамика состава тела пациента может оказаться одним из критериев в планировании последующей трансплантации почки.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ИММУНОЛОГИИ

Гичкун О.Е.^{1, 2}, Богданова Н.Б.¹, Гаврюшина А.В.¹, Шмерко Н.П.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

За последние 50 лет представление об иммунной системе как естественном барьере, определяющем возможность успешного приживления органов и/или тканей при их аллотрансплантации, претерпело значительное развитие. В сложных взаимоотношениях между трансплантатом и реципиентом помимо компонентов главного комплекса гистосовместимости, определяющих степень иммунологического сходства и различия, участвует большое число клеток и растворимых факторов, обладающих различными свойствами и функциями. Последнее объясняет наличие широкого спектра иммунологических исследований, проводимых в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в качестве обязательного сопровождения лечебно-диагностического процесса либо для целей научных исследований.

В НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова ежегодно выполняется более 500 трансплантаций жизненно важных органов, каждая из которых сопровождается полным спектром необходимых лабораторных исследований по оценке иммунобиологической совместимости пары «донор–реципиент» в соответствии с Национальными и/или международными рекомендациями трансплантологических организаций.

Представление о совместимости тканей было сформулировано еще Алексисом Каррелом в начале XX века. В результате экспериментов на животных американский ученый Джордж Снелл и английский исследователь Питер Горер открыли и описали трансплантационные гены, которые располагаются в главном комплексе гистосовместимости (ГКГ) и обуславливают различия в антигенах донора и реципиента. Вслед за описанием ГКГ у мышей в 1958 году французский исследователь Жан Доссе, изучая антигены лейкоцитов, открыл первый лейкоцитарный антиген у человека (HLA-A2, MAC) и показал, что эти антигены связаны с отторжением пересаженной ткани.

Затем Роуз Пэйн (1957) и Джон ван Руд (van Rood et al., 1958) идентифицировали антитела против этого антигена у пациентов после трансфузий и у женщин после нескольких беременностей. В 1964 году Пол Терасаки разработал микролимфоцитотоксический тест по определению этих антител, основанный на комплемент-зависимой цитотоксической реакции (Terasaki, 1964). Тест, в котором сыворотка реципиента и донорские лимфоциты смешивались в крошечных лунках, быстро стал стандартом для оценки совместимости пары «донор–реципиент», который применяют и в настоящее время. Далее для исследования антител стали применять более чувствительные методы, такие как иммуноферментный анализ в различных модификациях и проточная цитометрия, которые позволяют ответить на важные вопросы: присутствуют ли у реципиента антитела, специфичные к донорским антигенам, и если да, являются ли они клинически значимыми?

Благодаря современным методам идентификации антител (технология на платформе Luminex) появилась возможность исключать выполнение прямой перекрестной лимфоцитотоксической пробы при подборе пары «донор–реципиент». При помощи специальной программы виртуально производится анализ совместимости пары, что обеспечивает возможность выполнения трансплантации пациентам с высоким иммунологическим риском. Помимо антител против HLA ряд современных исследований посвящены изучению не HLA-антител, к ним можно отнести антитела к белкам MICA и MICB, виментину, тубулину и др.

Однако, несмотря на современные лабораторные возможности и обширный перечень иммунологических параметров, остается ряд нерешенных вопросов. Поиск показателей, которые помогут правильно и персонифицированно подобрать и оценить дозу иммуносупрессивного препарата, а также отражать формирование иммунной толерантности у реципиента к аллоантигенам, является приоритетным и важным направлением развития трансплантационной иммунологии.

БИОБАНК ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОПРОСОВ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Кузьмин Д.О.^{1, 2}, Скворцов А.Е.², Кутенков А.А.^{1, 2}, Резник О.Н.^{1, 2, 3}

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Введение. Биобанки – это один из ключевых компонентов персонализированной медицины, они позволяют проводить крупномасштабные популяционные исследования, поиск новых биомаркеров и терапевтических целей, разработку новых лекарств. Значимость этой относительно молодой отрасли многократно возросла за последние десятилетия. Создаваемый биобанк является средством накопления, хранения и предоставления данных для определения ранних биомаркеров ишемии-реперфузии как универсального механизма повреждения органов и тканей в таких актуальных областях медицины, как неврология, кардиология, трансплантология, медицина катастроф. Коллекция может использоваться в клинической и научной работе: в про- и ретроспективных, геномных, постгеномных и прочих «омиксных» исследованиях, а также в разработке новых схем лекарственной терапии таких неблагоприятных состояний в трансплантации, как каскад клеточной адгезии, активация системы комплемента, программируемая клеточная гибель.

Материалы и методы. С 2011 г. наш центр проспективно собирает биологические образцы, получаемые от эффективных доноров, реципиентов в раннем и позднем послеоперационных периодах, а также на этапе амбулаторного наблюдения. К настоящему времени в составе коллекции уже имеется более 2000 уникальных биообразцов.

Результаты. Созданный биобанк представляет собой сервис по накоплению, хранению, обработке, предоставлению уникальных биологических образцов различных органов и тканей, физиологических жидкостей и их высококвалифицированного анализа (экспертной оценки). Разработана «сквозная» структура биобанка, которая позволяет проводить ретроспективную оценку состояния трансплантируемого органа по данным гистологического исследования биоптата, выполнять цитологический анализ проб по запросу, отслеживать данные лабораторно-инструментальных исследований по цепочке «донор – реципиент». Утверждены основные технические параметры, определяющие количественные и качественные характеристики продукции: сбор материала и сопровождающей его информации осуществляется по стандартному протоколу, выполняется заморозка в жидком азоте и аликвотирование образцов на месте для исключения потери лабильных компонентов, инвентаризация и аннотирование образцов с регистрацией информации в авторской оригинальной базе данных, мониторинг температуры в криохранилище и контроль надлежащего состояния наборов биообразцов.

Выводы. Использование ресурсов биобанка для изучения вопросов ишемии-реперфузии с применением «омиксных» технологий и инструментов генетического профилирования позволяет наглядно оценить новые подходы к диагностике и лечению реакций острого и хронического отторжения трансплантата, протоколы коррекции ишемически-реперфузионной травмы.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОРНК В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Малышев М.Е., Резник О.Н., Пирожков И.А., Скворцов А.Е., Кузьмин Д.О., Хабирова Т.Г.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

МикроРНК играют широкий спектр ролей в опосредовании отторжения аллотрансплантата, участвуя в таких процессах, как секреция антител, активация антиген-специфических Т-клеток и продукция цитокинов. МикроРНК играют важную роль в блокировании как антиген-специфического, так и антиген-неспецифического костимуляторного сигнала активации Т-лимфоцитов при отторжении трансплантата. Также было показано, что микроРНК модулируют внутриклеточную связь между антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты.

Планируется проанализировать профилирование микроРНК и уровень экспрессии специфичных микроРНК в биоптатах донорских почек, трансплантированных в трансплантационных центрах Санкт-Петербурга, а также образцов, находящихся на хранении в биобанке Санкт-Петербургского координационного центра органного донорства, для определения возможности использования микроРНК в качестве терапевтических мишеней для повышения эффективности трансплантации донорских органов.

Поскольку микроРНК играют существенную роль в выполнении сигнальных каскадов при отторжении, микроРНК могут быть жизнеспособной терапевтической мишенью. Уровни экспрессии микроРНК можно модулировать различными способами, которые могут регулировать экспрессию генов-мишеней, тем самым ингибируя благоприятные пути отторжения органов. Уровни экспрессии специфических микроРНК могут быть увеличены путем введения синтетических одноцепочечных РНК, имитирующих активность гена, зрелую эндогенную микроРНК. Было показано, что эти микроРНК-имитаторы включаются в комплекс RISC и значительно снижают экспрессию гена-мишени. Значительные успехи были также достигнуты в разработке химически сконструированных антагонистов микроРНК (антагомиров), которые ингибируют его активность. Эти микроРНК-имитаторы и антагонисты могут непосредственно вводиться или экспрессироваться в клетках с помощью нескольких методов генной трансфекции.

Исследование профилирования и уровня экспрессии специфичных микроРНК позволит расширить представления о молекулярных механизмах отторжения трансплантированного органа, обнаружить потенциальные гены-мишени для дальнейшей разработки перспективных лекарственных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ДОНОРСТВЕ ОРГАНОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Миронов А.А.¹, Кудинова Е.В.², Гребенников В.В.¹, Мякотных М.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

² ГБУЗ «Самарская областная станция переливания крови», Самара

Меры инфекционной безопасности в донорстве органов являются важным заслоном на пути передачи инфекционных агентов от донора к реципиенту. Хотя современное состояние науки и практики не позволяет полностью исключить такой риск в случае аллотрансплантации, необходимо искать новые пути профилактики передачи инфекций от донора к реципиенту.

В Самарской области с августа 2017 года внедрена практика направления запросов о наличии сведений о потенциальном доноре в базе данных лиц с противопоказаниями к донорству крови. Указанная база ведется силами Самарской областной станции переливания крови и содержит сведения о лицах, инфицированных гепатитами В и С, ВИЧ, венерическими заболеваниями. Отсутствие сведений в реестре отмечается в медицинской карте наблюдения донора. Организовано предоставление сведений из указанной базы в круглосуточном режиме.

Также в работу внедрена политика UNOS об обязательном сборе анамнеза о возможных рисках инфицирования потенциального донора – особенностях его половой жизни, фактах нахождения в местах лишения свободы, наличии татуировок, пирсинга и прочего. Для опроса родственников потенциального донора привлекается персонал отделений реанимации донорских стационаров. В случае отсутствия таких сведений в обязательном порядке оповещается потенциальный реципиент.

Потенциальные реципиенты перед выполнением трансплантации в письменном виде оповещаются о сохраняющемся риске инфицирования трансмиссивными инфекциями.

Для оценки приемлемости образцов крови для выполнения анализов на трансмиссивные инфекции в обязательном порядке выполняется политика UNOS по расчету гемодилюции. При наличии гемодилюции результат исследования не считается пригодным.

Наконец, для борьбы с микробной контаминацией донорских органов применяется трехэтапный режим. На первом этапе потенциальному донору после констатации смерти на основании диагноза «смерть мозга» внутривенно вводится антибиотик широкого спектра действия эртапенем в дозе 1 г. Так как кожная рана, по нашим данным, является основным источником контаминации трансплантатов, при рассечении кожных покровов во время выполнения операции сохранения донорских органов используется инцизионная пленка, содержащая йодопирон. Наконец, после выполнения операции сохранения донорских органов перед их упаковкой в систему тройных пакетов органы обрабатываются водным раствором октенидина дигидрохлорида.

Таким образом выполнено сохранение 19 донорских органов, и ни в одном случае не отмечено фактов передачи с трансплантатом вирусных или бактериальных агентов. Необходимо изыскивать и внедрять новые пути профилактики передачи инфекционных агентов с трансплантатами.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

- Абаева О.П. 77, 182, 189
 Абрамова А.П. 107
 Авдалян А.М. 58
 Агагбеков В.Е. 151
 Агаммедов М.Б. 147
 Агапов И.И. 147, 150
 Агапова О.И. 150
 Агасян П.М. 28
 Акопов Г.А. 38, 40
 Александров И.В. 89
 Алиев Э.З. 28
 Альсов С.А. 35, 45
 Ананьев А.Н. 114, 119
 Анисимов Ю.А. 123
 Анискевич Г.В. 38
 Антонова Л.В. 163
 Антонова О.П. 143, 157
 Аполлонов А.А. 24, 25
 Арзуманов С.В. 93, 94, 115
 Артемов А.В. 93
 Артюхина Л.Ю. 116
 Архипова Л.В. 155
 Атякшин Д.А. 137
 Афанасьев С.А. 166
 Ахмадзай Р.Л. 42, 126
 Ахмад Ю.А. 144, 145
 Ахматов А.С. 88
 Ахмедов А.К. 146
 Ахмедов А.Р. 102, 121
 Ахтямов Р.Р. 20, 98
 Бабенко В.А. 142
 Балкаров А.Г. 123
 Баран А.М. 15, 16
 Барбараш Л.С. 163
 Басок Ю.Б. 164
 Бахритдинов Ф.Ш. 102, 121
 Беков М.Т. 60
 Белодедова А.В. 143
 Бельских Л.В. 14
 Белявская К.И. 71
 Биктимиров Р.Г. 90, 92
 Боброва М.М. 147, 150
 Богачев А.М. 185
 Богданов В.С. 88, 90, 92
 Богданова Н.Б. 198
 Бокслер М.И. 58
 Большов А.В. 144, 145, 151
 Борзенко С.А. 146, 147, 152
 Боровик В.В. 78
 Борцова М.А. 36
 Бубенцова Г.Н. 170
 Бузук Е.С. 83, 153, 159
 Булатенко Н.В. 161
 Бухарова Т.Б. 161
 Бучнев А.С. 129, 130, 132
 Бычков Е.А. 129
 Важенин С.О. 118, 120
 Валентюкевич А.В. 46
 Варибрус С.А. 19, 117
 Васенин С.А. 77, 189
 Васильева Л.А. 37
 Вахитов К.М. 118, 120
 Великий Д.А. 11, 54, 61
 Веселовская Н.Г. 58
 Винокуров А.Ю. 118, 120
 Владимиров П.А. 118, 120
 Воронков В.Ю. 28
 Воронов Д.В. 70, 72, 73, 74
 Восканов М.А. 82
 Гаврилова Н.А. 147
 Гаврилюк В.Б. 155
 Гаврюшина А.В. 198
 Галеев Ш.Р. 104
 Гелястанов А.М. 157
 Герасимова О.А. 68, 79, 86, 149
 Гилевская К.С. 151
 Гичкун О.Е. 51, 53, 54, 56, 61, 192, 195, 198
 Глазков А.А. 155
 Глазкова П.А. 155
 Глянцев С.П. 138
 Гоголев Д.В. 114, 119
 Головин А.М. 134
 Головина Е.О. 134
 Голубова Т.С. 19, 117
 Гольдштейн Д.В. 161
 Гольц А.М. 38, 42, 126
 Гомон А.А. 66
 Гоникова З.З. 148
 Гончарова А.Ю. 47, 48
 Гордеев М.Л. 36, 37
 Гордей Е.В. 69, 80
 Горюнов К.В. 142
 Готье С.В. 6, 8, 9, 38, 42, 43, 44, 60, 75, 82, 115, 126
 Гранов Д.А. 68, 78, 81, 86, 149
 Гребенников В.В. 21, 22, 201
 Григорьев А.М. 164
 Гриневич В.Ю. 113
 Губский И.Л. 161
 Губский Л.В. 161
 Гуляева К.К. 162
 Дедюля Н.И. 83, 153, 159
 Денисов В.К. 19, 117
 Джанбеков Т.А. 75, 82
 Дзидзава И.И. 24, 25
 Дзядзько А.М. 83, 84, 85
 Дмитриев И.В. 123
 Дмитриева М.В. 113, 153
 Догонашева А.А. 28
 Доронин Д.В. 35, 45
 Дробышев А.А. 132
 Дроздов П.А. 13, 95, 96
 Дымков И.Н. 89
 Егорова Е.Т. 64
 Ельчанинов А.В. 156
 Еремин Д.А. 95
 Ефимов А.Е. 150
 Ефимов Д.Ю. 66, 84, 85, 153
 Желтоножко А.А. 152
 Жеребцов Ф.К. 68, 78, 86
 Жульков М.О. 134
 Жура А.В. 151
 Загайнов В.Е. 77, 189
 Закирьянов А.Р. 38, 42, 126
 Захаревич В.М. 28, 38, 42, 126
 Захаревич Н.Ю. 42, 126
 Захаров В.В. 19, 117
 Захарова О.В. 19, 117
 Зацепин И.О. 18
 Золотова Е.Н. 28, 33, 34
 Зоров Д.Б. 142
 Зорова Л.Д. 142
 Ибадов Р.А. 121
 Иванов А.С. 40, 59
 Иванова Е.С. 116
 Иванюшкин А.Я. 187
 Ивашкина М.Г. 188
 Изотов Д.А. 47, 48
 Ильинский И.М. 59, 70, 72, 73, 74
 Иткин Г.П. 128, 129, 130, 131, 132, 133
 Иткин М.Г. 133
 Казакова О.С. 23
 Калачик О.В. 18, 80, 101, 109, 110, 111, 113, 153
 Калашник Р.С. 123, 136, 137
 Калинин Ю.Ю. 146, 152
 Кальченко Е.А. 49
 Канаев Е.И. 99
 Каралкин П.А. 169
 Караськов А.М. 134
 Карева Ю.Е. 162
 Карлов К.А. 118, 120
 Карпенко М.А. 36, 37
 Карташев А.А. 88, 90, 92
 Катин М.Л. 84, 85
 Качанова Ю.В. 43, 44
 Кван В.С. 43, 44, 51
 Керимов Т.З. 152
 Ким И.Г. 116
 Киреева А.И. 66
 Кириллова А.Д. 164
 Кирковский В.В. 83
 Кирковский Л.В. 71
 Кирсанова В.А. 169
 Кирсанова Л.А. 148, 164, 168, 170
 Кирьяков К.С. 42, 126
 Кислицин Д.П. 20, 98
 Ковалев А.В. 165
 Колоскова Н.Н. 28, 38, 42, 43, 44, 47, 48, 126
 Колсанов А.В. 21, 22, 99, 105
 Комисаренко Э.Э. 19, 117
 Комиссаров К.С. 109, 110
 Комяк Н.Н. 69, 80
 Кондратьева Д.С. 166
 Кондрашкин А.С. 123
 Константинов В.К. 14
 Коробка В.Л. 17
 Коротких А.А. 107
 Коротков С.В. 66, 69, 71, 80, 83, 84, 85, 101, 113, 153, 159
 Космачева Е.Д. 57
 Костомаров А.Н. 36
 Котенко О.Н. 116
 Котив Б.Н. 24, 25
 Красковский А.Н. 151
 Кривенко С.И. 83, 100, 113, 153, 159

- Кривкина Е.О. 163
 Кугаев М.И. 97
 Кудашов И.А. 129
 Кудинова Е.В. 201
 Кудрявцева Ю.А. 163
 Кузнецова Е.Г. 154
 Кузьмин Д.О. 106, 199, 200
 Кулешов А.П. 128, 130, 132
 Куликов А.В. 155
 Куликов Д.А. 155
 Куликовская В.И. 151
 Курабекова Р.М. 56, 192, 195
 Курбангулов И.Р. 90
 Курганова И.Г. 181
 Курылева О.М. 154
 Кутенков А.А. 199
 Кутушев Р.З. 167
 Лавринюк Р.П. 100
 Латыпов Р.А. 60
 Лебедев В.Ю. 184
 Лебедева А.И. 166
 Лебедь О.А. 66, 71
 Леонов Г.Е. 161
 Ликстанов М.И. 23
 Логвинова Е.А. 188
 Лоньшаков Д.В. 123
 Лохонина А.В. 156
 Луговский М.К. 40, 59
 Лучкин В.М. 47, 48
 Майленова Ф.Г. 176
 Майстренко Д.Н. 78
 Макарова Л.В. 56, 192, 195
 Макеев Д.А. 13, 95, 96
 Маломуж О.И. 64
 Малышев М.Е. 106, 200
 Малюгин Б.Э. 143, 157
 Марченко Н.В. 68, 79
 Масютин С.А. 28
 Маткаримов З.Т. 102, 121
 Махмудов К.О. 102, 121
 Машкин А.Л. 15, 16
 Мелеш Т.Н. 112
 Мельников П.А. 161
 Мешерин С.С. 14
 Мешеряков С.В. 75, 82
 Милосердов И.А. 64, 88, 90, 92, 168
 Минин С.М. 162
 Минина М.Г. 13, 70, 72, 73, 74
 Минов А.Ф. 84, 85
 Миронков Б.Л. 47, 48, 49, 50
 Миронов А.А. 21, 22, 99, 105, 201
 Митиш А.Е. 93, 94
 Михель Д.В. 175
 Мндлян Е.Ю. 155
 Можейко Н.П. 51, 53, 59, 70, 72, 73, 74
 Мойсеенко А.В. 81, 149
 Монахов А.Р. 64, 75, 82
 Моносова К.И. 37
 Мотыгуллин Б.Р. 167
 Муслимов С.А. 166
 Мухаметова Д.А. 167
 Мякотных М.Н. 21, 22, 201
 Назарова Е.А. 83, 153, 159
 Назиров Ф.Г. 102, 121
 Наместникова Д.Д. 161
 Нарбин А.В. 18, 111
 Небольсина А.В. 58
 Невзоров А.М. 135
 Немец Е.А. 158, 164
 Несвитайло Е.В. 75, 82
 Нестеренко И.В. 13, 95, 96
 Нигматуллин Р.Т. 167
 Никитин Н.А. 162
 Никитина Е.А. 43
 Никитина М.П. 156
 Николаев Г.В. 36, 37
 Никольская А.О. 148
 Новикова И.А. 112
 Носик А.В. 111, 113, 153
 Оводок А.Е. 83
 Олефиренко Г.А. 56, 192, 195
 Олешкевич Д.О. 60
 Олещенко Н.Д. 117
 Онищенко Е.В. 19, 117
 Онищенко Н.А. 148
 Осипова О.В. 107
 Осовских В.В. 78
 Островский Д.С. 146, 147
 Островский Ю.П. 46
 Оточкин В.В. 118, 120
 Отт А.В. 58
 Павлова Г.В. 147
 Панкина А.П. 158
 Папинен А.В. 98
 Папоян А.О. 90
 Парабина Е.В. 105
 Парфенов И.П. 13, 95, 96
 Патракова А.П. 177
 Пашков И.В. 60, 61
 Пашкова И.А. 57
 Пашкова И.Е. 75, 82, 195
 Певзнер И.Б. 142
 Перлин Д.В. 89
 Перлина А.Д. 89
 Петровская Е.Г. 83, 153, 159
 Пикирения И.И. 100, 113, 153
 Пиминова Т.А. 23
 Пинчук А.В. 123
 Пирожков И.А. 106, 200
 Платонов В.С. 136, 137
 Плотников Е.Ю. 142
 Повещенко О.В. 162
 Погосян А.М. 40
 Подкосов О.Д. 95
 Поз Я.Л. 197
 Поздняк С.П. 109, 110
 Поздняков О.А. 42, 126
 Полехин А.С. 149
 Поликарпов А.А. 81, 86, 149
 Полозов А.Б. 107
 Поляков П.А. 169
 Пономарева А.С. 168
 Попков В.А. 142
 Попов С.В. 166
 Попова О.В. 173, 178
 Попцов В.Н. 28, 33, 34, 38, 42, 126
 Порхунова О.Ю. 107
 Прилуцкий А.М. 186
 Примакова Е.А. 71, 83, 153, 159
 Прокуратова С.Ю. 75
 Прохоров Р.С. 107
 Пчелина И.В. 138
 Пьянкина О.В. 20
 Рапецкая Н.В. 109, 110
 Раскин Г.А. 149
 Рачок Л.В. 46
 Ревизин А.В. 147
 Резник А.О. 172
 Резник О.Н. 106, 114, 119, 172, 173, 179, 199, 200
 Романов С.В. 77, 182, 189
 Романченко С.С. 20
 Россоловский А.Н. 107
 Рубинчик В.Е. 37
 Руднев В.Р. 155
 Руммо О.О. 66, 69, 71, 80, 83, 84, 85, 100, 101, 113, 153
 Руткин И.О. 78, 86
 Рыкова А.Ю. 79
 Рябова Е.Н. 77, 189
 Саатова У.М. 102, 121
 Савченкова Е.А. 160
 Савченкова И.П. 160
 Садовников С.В. 88, 90, 92
 Садовский Д.Н. 71, 101, 111
 Сазонова Ю.В. 36, 37
 Сайдулаев Д.А. 88, 92
 Саитгареев Р.Ш. 38
 Салихова Д.И. 161
 Саломатина Л.А. 154
 Сальмайер А.А. 23
 Сафиуллин Р.И. 90
 Сафонова Л.А. 147, 150
 Саховский С.А. 47, 48, 49, 50
 Свиридова И.К. 169
 Севастьянов В.И. 148, 154, 158, 164, 168, 170
 Семенова Е.В. 118, 120
 Сенокосова Е.А. 163
 Сергеева Н.С. 169
 Сибякина А.А. 33, 34
 Силачев Д.Н. 142
 Силина О.В. 75
 Сильников В.Н. 163
 Симоненко М.А. 36, 37
 Ситкина К.В. 104
 Ситникова М.Ю. 36, 37
 Скалецкая Г.Н. 170
 Скалецкий Н.Н. 170
 Скворцов А.Е. 106, 114, 179, 199, 200
 Скокова А.И. 28
 Скоробогатов М.М. 20, 98
 Скуратова Н.А. 183
 Слободяник А.В. 24, 25
 Смирнова Г.Ю. 182
 Смольникова В.В. 113
 Смородский А.В. 24, 25
 Собиров Ж.Г. 102, 121
 Собянин К.Ю. 98
 Солдатов С.А. 24, 25
 Спиридонов С.В. 46
 Спирина Е.А. 28, 33, 34, 47, 48
 Старцева А.Ю. 66

- Стаханова Е.А. 6, 51, 53, 56, 188
Степанов Д.С. 137
Столяревич Е.С. 116
Сторожев Р.В. 123
Строков А.Г. 197
Сухинич К.К. 161
Сухих Г.Т. 142
Сухобрус И.В. 94
Сухорукова А.Г. 60
Суюмов А.С. 102, 121
Сыманович А.А. 66, 83, 159
Сырбу А.И. 130, 131
Сятковский А.Р. 97
Тамура С. 26
Таразов П.Г. 81
Таранова И.Ю. 97
Тилеубергенов И.И. 25, 78, 81, 149
Тищенко О.Е. 147
Тищенко П.Д. 173
Тонаева Х.Д. 146
Третьяк С.И. 144, 145, 151
Третьяков Д.С. 46
Тришкин Д.В. 24
Трубина Е.В. 58
Тхатль Л.К. 57
Улыбышева А.А. 51, 53
Ульянова С.В. 26
Умрик Д.В. 64
Устин С.Ю. 28
Ухренков С.Г. 28
- Фатхудинов Т.Х. 156, 161
Фёдоров В.А. 79
Федорук А.М. 69, 71, 80
Федорук Д.А. 71
Федотов П.А. 36, 37
Филатов И.А. 135
Фисун А.Я. 25
Фомин В.М. 134
Фомичев А.В. 35, 45, 162
Франц В.В. 98
Фролова М.А. 66, 69, 80
Хабирова Т.Г. 106, 200
Халилулин Т.А. 38, 42, 126
Харисов А.А. 14
Харитонов Б.И. 99, 105
Хасанова М.И. 104
Хатуцкий В.М. 28
Хесуани Ю.Дж. 169
Хизроев Х.М. 82
Хомяков С.В. 15, 16
Хомяков С.М. 8, 9
Хотько Д.Н. 107
Хрыщанович В.Я. 145
Хубутя М.Ш. 135
Цирульникова О.М. 60, 61, 64, 75, 82, 115, 195
Черкашова Э.А. 161
Чернявский А.М. 35, 45, 134, 162
Черняков И.С. 118, 120
Чичагова Н.А. 114, 119
Шабунин А.В. 13, 95, 96
- Шагидулин М.Ю. 148
Шамрук В.В. 83, 100
Шангина О.Р. 166
Шаповал С.В. 78
Шарапченко С.О. 61
Шарипов Ш.З. 71
Шашнев В.А. 23
Шевченко А.О. 42, 43, 44, 53, 54, 56, 126, 195
Шевченко Н.О. 188
Шевченко О.П. 6, 51, 53, 54, 56, 61, 192, 195
Шевченко С.Ю. 190
Шевчун А.Ю. 183
Шемакин С.Ю. 135
Шералиев А.Р. 81, 149
Шигаев Е.Ф. 60
Шмарина Н.В. 123
Шмерко Н.П. 56, 198
Штурич И.П. 69, 80, 83, 153
Шутко А.Н. 79
Щастный А.А. 97
Щастный А.Т. 97
Щерба А.Е. 66, 69, 80, 83, 84, 85, 153
Щербачев А.В. 129
Щербин С.В. 14
Щукин С.И. 129
Юнёва Ю.Н. 153
Яремин Б.И. 99, 105
Ярыгин К.Н. 161

Подписано к печати 23.09.19. Формат бумаги 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Усл. печ. листов 25,5. Тираж 1000 экз.

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>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».
170006, г. Тверь, Бежавский пер., 46.

Заказ № 10257

