

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



Материалы
V РОССИЙСКОГО
НАЦИОНАЛЬНОГО
КОНГРЕССА
ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

27–29 сентября 2021 года
г. Москва

ТОМ XXIII

ПРИЛОЖЕНИЕ

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»

V РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МАТЕРИАЛЫ КОНГРЕССА

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

27–29 сентября 2021 года

Москва

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНГРЕССА

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ

Мурашко М.А. – 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

Фисенко В.С. (Москва)

Климушева Н.Ф. (Екатеринбург)

Семенова Т.В. (Москва)

Минина М.Г. (Москва)

Камкин Е.Г. (Москва)

Резник О.Н. (Санкт-Петербург)

Кузнецов А.В. (Москва)

Стародубов В.И. (Москва)

Байбарина Е.Н. (Москва)

Чернявский А.М. (Новосибирск)

Каракулина Е.В. (Москва)

Шабунин А.В. (Москва)

Коробко И.В. (Москва)

Шевченко О.П. (Москва)

Глыбочко П.В. (Москва)

Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург)

Гранов Д.А. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ КОНГРЕССА

Готье С.В.

Миронков Б.Л.

Арзуманов С.В.

Монахов А.Р.

Ватазин А.В.

Севастьянов В.И.

Галеев Ш.Р.

Стаханова Е.А.

Захаревич В.М.

Цирульникова О.М.

Иткин Г.П.

Шевченко А.О.

Милосердов И.А.

Шевченко О.П.

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	23
3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ	51
4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ	59
5. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ	83
6. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ, ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	111
7. БИОИСКУССТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	117
8. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ	145
9. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ	153
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ	162

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

ВЕДОМСТВЕННАЯ ЦЕЛЕВАЯ ПРОГРАММА «ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»: РЕГИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ

Готье С.В.^{1, 2}, Хомяков С.М.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Стратегия развития трансплантационной помощи в РФ до 2024 года определена в ведомственной целевой программе «Донорство и трансплантация органов в РФ» (далее – ВЦП), утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365. Цель ВЦП – повышение доступности медицинской помощи методом трансплантации органов до 25,2 на 1 млн населения к 2024 году. Для этого в числе прочего планируется расширить число и географию медицинских организаций, оказывающих трансплантационную помощь и осуществляющих работы по донорству. Число центров трансплантации к 2024 г. должно увеличиться до 80 (2020 г. – 55); число региональных трансплантационных программ до 42 (2020 г. – 31).

Обращает внимание, что ВЦП не содержит перечня регионов и медицинских организаций, в которых до 2024 года целесообразно организовать трансплантационные и донорские программы. Также ВЦП в действующей редакции не дифференцирует значения целевого показателя «число трансплантаций органов на 1 млн населения» в зависимости от существующего уровня трансплантационной активности в том или ином субъекте РФ, что снижает управленческий потенциал нормативно-правового акта. Например, в Москве даже в 2020 г., несмотря на фактор COVID-19, было выполнено 1190 трансплантаций органов или 94,4 на 1 млн населения (12,6 млн). Вместе с тем в Москве функционирует 11 центров трансплантации (из них 8 – федеральных), в которых трансплантируются не только жители региона, но и пациенты (дети и взрослые) со всей страны. Высокий уровень трансплантационной активности в столице компенсирует отсутствие и (или) низкую трансплантационную активность в большей части субъектов РФ. Численность населения 31 региона, в которых выполняются трансплантации, не превышает 100,0 млн (99,3). Исходя из этого, при формальном достижении в указанных регионах значения целевого показателя «число трансплантаций органов на 1 млн населения» – 25,2, это составит 2502 трансплантации органов (немногим более значения 2019 г. – 2427). При этом в масштабе всей страны (146,2 млн) значения данного показателя будет иным – 17,1 на 1 млн населения.

В связи с этим ВЦП целесообразно дополнить стратегией в части регионального аспекта развития трансплантационной помощи в РФ, а именно: сформировать перечень тех субъектов РФ, в которых должны быть организованы трансплантационные программы (не менее 11). По оценке НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в этот перечень должны войти: Приморский и Хабаровский края, Республики Бурятия и Крым, Севастополь, Курская, Ярославская, Ивановская, Тверская, Калужская и Астраханская области.

Также необходимо дифференцировать значение целевого показателя «число трансплантаций органов на 1 млн населения» в зависимости от существующего уровня трансплантационной активности в том или ином субъекте РФ. Регионы с низким уровнем трансплантационной активности, например, Омская область (0,5) или Саратовская область (3,3), должны показывать более динамичный рост, чем регионы с относительно высоким уровнем трансплантационной активности: Новосибирская область – 22,1; Кемеровская область – 21,1.

В заключение, для успешной реализации ВЦП требуется адекватное финансовое обеспечение. Для достижения значения целевого показателя 25,2 трансплантаций на 1 млн населения (3700) число трансплантаций органов в РФ должно увеличиваться ежегодно на 250, соответственно и финансирование по ВЦП только данного мероприятия должно ежегодно увеличиваться примерно на 250 млн рублей. К сожалению, ВЦП в действующей редакции не предусматривает ежегодного увеличения финансирования, адекватного поставленным целям и задачам (2020–2024 гг.: 238,5–238,7 млн).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД К ФОРМИРОВАНИЮ ПЕРЕЧНЯ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ЗАБОР, ЗАГОТОВКУ И ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Готье С.В.^{1, 2}, Хомяков С.М.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

В РФ медицинскую помощь по хирургии (трансплантация органов и (или) тканей человека), медицинскую деятельность по изъятию, хранению органов и (или) тканей человека для трансплантации могут осуществлять государственные и муниципальные медицинские организации, которые в установленном порядке получили лицензию на указанные виды медицинской деятельности. Кроме того, в соответствии с Законом РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 (статья 4) такие медицинские организации должны быть включены в Перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека, который утверждает Минздрав России и РАН. При этом порядок их включения и исключения в указанный Перечень в законодательстве РФ определен не был. Из-за чего медицинские организации, решающие организовать на своей базе донорскую и (или) трансплантационную программу, сталкиваются с известной правовой коллизией, в каком порядке им следует лицензироваться и включаться в Перечень. Действующий Перечень учреждений здравоохранения утвержден приказом Минздрава России и РАН от 25 мая 2021 г. № 515н/1. В него вошли 206 медицинских организаций, осуществляющих забор и заготовку органов и (или) тканей человека и 103 медицинские организации, осуществляющие трансплантации органов и (или) тканей человека.

По данным трансплантационного регистра, в 2020 году трансплантации органов выполнялись в 55 медицинских организациях, расположенных на территории 31 субъекта РФ. Действующие центры трансплантации – это ведущие многопрофильные стационары, оказывающие высокотехнологичную медицинскую помощь, по своей структуре, оснащению и кадровому обеспечению соответствующие требованиям Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)», утвержденного приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н. В соответствии с целями и задачами ВЦП «Донорство и трансплантация органов в РФ», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365, до 2024 г. помимо прочего планируется расширить число и географию медицинских организаций, оказывающих трансплантационную помощь и осуществляющих работы по донорству. Число центров трансплантации к 2024 г. должно увеличиться до 80 (2020 г. – 55); число региональных трансплантационных программ до 42 (2020 г. – 31).

Все это создает предпосылки для централизованного планирования рациональной сети перспективных медицинских организаций (действующих), на базе которых целесообразно организовать новые донорские и трансплантационные программы. План такой сети медицинских организаций может быть разработан профильным национальным медицинским исследовательским центром, обсужден на профильной комиссии Минздрава России по трансплантологии и согласован Минздравом России. На основании этого Минздрав России сможет обоснованно рекомендовать органам здравоохранения подготовить и открыть трансплантационные программы в перспективных подведомственных медицинских организациях. Юридическим оформлением таких рекоменда-

ций для централизованного планирования сети центров донорства и трансплантации и будет являться Перечень учреждений здравоохранения, который утверждается Минздравом России и РАН. Внедрение данного механизма будет способствовать рациональному развитию сети центров трансплантации, выполнению цели ВЦП по повышению доступности для населения медицинской помощи методом трансплантации органов.

АКТУАЛИЗАЦИЯ ПЕРЕЧНЯ ОБЪЕКТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ, ЕГО УНИФИКАЦИЯ С ЗАРУБЕЖНЫМИ КЛАССИФИКАТОРАМИ

Готье С.В.^{1, 2}, Хомяков С.М.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

В соответствии с Законом РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 (статья 2) Минздрав России и РАН совместным приказом определяют Перечень органов и (или) тканей человека – объектов трансплантации. Действующий Перечень утвержден приказом от 4 июня 2015 г. № 306н/3, в котором содержится всего 25 позиций. Семь позиций Перечня соответствуют видам трансплантаций солидных органов, которые выполняются по программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ВМП2), еще 1 – это трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (ВМП2). Остальные 17 позиций Перечня – это ткани, которые могут быть не только трансплантированы, но и использованы для производства медицинских изделий и их применения в реконструктивно-пластической хирургии, травматологии и ортопедии, стоматологии, офтальмологии. Именно тканевая часть Перечня вызывает больше всего вопросов у специалистов, так как правовой статус и количество тканей в зависимости от технологии их получения, обработки, регистрации и применения может существенно изменяться. Ткани, не представленные в Перечне, выпадают из правового регулирования для клинического применения, например, клетки островков поджелудочной железы, межпозвоночные диски, верхняя челюсть и др.

Одним из подходов к решению данной проблемы может являться укрупнение позиций Перечня с учетом мировой практики, классификаторов органов и тканей человека для трансплантации, разработанных в других странах. Ниже представлен Перечень объектов трансплантации, составленный с учетом классификатора Комитета Совета Европы по трансплантации органов (CD-P-TO). Регистр CD-P-TO ежегодно печатается в журнале NEWSLETTER TRANSPLANT.

№ пп.	Органы	№ пп.	Ткани
1	Почка	9	Кости
2	Печень	10	Связки
3	Сердце	11	Сухожилия
4	Легкое	12	Фасции
5	Сердечно-легочный комплекс	13	Хрящи
6	Поджелудочная железа	14	Скелетные мышцы
7	Поджелудочная железа с двенадцатиперстной кишкой	15	Ткани глаза (роговица, склера, хрусталик, сетчатка, конъюнктивы)
8	Кишечник и его фрагменты	16	Кожа
		17	Сосуды
		18	Клапаны сердца
		19	Амниотическая мембрана
		20	Плацента
		21	Костный мозг и гемопоэтические стволовые клетки
		22	Жировая ткань
		23	Ткань поджелудочной железы
		24	Эндокринные железы
		25	Трахея
		26	Неклассифицированные ткани.

О РАСШИРЕНИИ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОКАЗАНИЯ ВЫСОКОСПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ТЕРМИНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Галеев Ш.Р.¹, Иванов А.И.², Сапожников А.Д.¹, Николаев А.Ю.¹, Суворов В.А.², Лялюев А.М.¹

¹ Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский

² ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

Отличием оказания онкологической помощи в Российской Федерации является то, что пациенты со злокачественными новообразованиями получают медицинскую помощь в условиях специализированных онкологических диспансеров. Этот принцип позволяет сосредоточить наиболее передовые знания по данной проблеме в руках высококвалифицированных специалистов, стандартизировать и повысить качество оказания медицинской помощи. В то же время возникают сложности, связанные с лечением пациентов со злокачественными заболеваниями и сопутствующей патологией, также требующей специализированного лечения.

Цель: представить клинический случай успешного сотрудничества трансплантационной и онкологической служб в лечении больного с злокачественным новообразованием и терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы. Клинический случай лечения пациента мужского пола 65 лет со злокачественным новообразованием преддверия привратника желудка и терминальной стадией ХБП. 26 мая 2021 года в условиях онкологического диспансера проведена врачебная комиссия, по заключению которой пациенту показана радикальная операция в объеме субтотальной дистальной резекции желудка. К моменту операции пациент в течение 5 месяцев находился на программном гемодиализе. В связи с особенностями периоперационного ведения пациента с терминальной ХБП и отсутствием возможностей проведения комплексной заместительной почечной терапии в условиях онкологического диспансера пациент госпитализирован в Филиал.

Результаты. 27 мая 2021 года выполнена типичная дистальная субтотальная резекция желудка. С учетом хронической уремии особое внимание уделено качеству гемостаза. В связи с особенностями послеоперационного течения терминальной ХБП у пациентов после хирургического вмешательства потребовалось проведение дополнительных сеансов гемодиализа в условиях сокращения применения антикоагулянтов. Послеоперационное течение гладкое. На четвертые сутки после операции удален назогастральный зонд, дренажи брюшной полости – на 5-е. Рана зажила первичным натяжением. По данным патолого-анатомического исследования биопсийного материала: поверхностно распространяющаяся (не выходит за пределы собственной пластинки слизистой оболочки) высококодифференцированная аденокарцинома, кишечный тип, G1, без лимфоваскулярной (LV0) и периневральной (PN0) инвазии, без метастазов в лимфатические узлы, границы резекции – без опухолей. pT1aN0. Заочно на основании представленных документов проведен онкологический консилиум для взрослых, где определена дальнейшая тактика лечения пациента. На 12-е сутки пациент выписан для дальнейшего лечения в условиях центра амбулаторного гемодиализа и рекомендацией контрольного визита в онкодиспансер через 3 месяца.

Выводы. Коллаборация двух специализированных учреждений позволяет повысить доступность медицинской помощи для коморбидных пациентов.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

*Нуриахметов Р.Р.^{1, 2}, Загитов А.Р.^{1, 2}, Корнилов М.Н.¹, Мусин И.Р.¹,
Корженевский А.А.^{1, 2}, Мухаметова Р.Р.¹, Амирханова И.А.¹*

¹ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Программа трансплантации органов в Республике Башкортостан реализуется по 3 основным направлениям на базе 3 медицинских учреждений:

- ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» (почка взрослому населению – с 1996 года, печень взрослому населению – с 2013 года);
- ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» (сердце – с 2013 года);
- ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» (почка детскому населению – с 1996 года).

По количеству и направлениям трансплантаций органов Республика Башкортостан является одним из лидеров в Приволжском федеральном округе, накоплен значительный опыт, внедрены различные протоколы диагностики и лечения. На 10 июня 2021 года выполнено 538 трансплантаций различных органов, из них 471 почка (101 родственная трансплантация), 33 сердца, 34 печени. Количество эффективных доноров только за последние пять лет составило 92 со 100% диагностикой смерти мозга.

На данный момент реализуется программа, принятая в 2017 году. Обозначены пути реализации программы донорства органов в целях трансплантации.

1. Издано Постановление Правительства Республики Башкортостан от 6 июля 2017 года № 321 «Об утверждении Порядка организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации (пересадки), в Республике Башкортостан», регламентирующее службы донорства органов в целях трансплантации.
2. Все медицинские организации (их 13), осуществляющие медицинскую деятельность, связанную с донорством органов человека в целях трансплантации, получили лицензии на данный вид медицинской деятельности.
3. Внедрен ежесуточный мониторинг баз органного донорства по линии Республиканской медицинской информационно-аналитической системе.
4. Проводятся еженедельные видеоселекторные совещания с заслушиванием главных врачей медицинских организаций (донорских баз).

В результате изменений региональной программы органного донорства отмечается стойкая положительная динамика с ростом эффективных доноров – 20, в том числе увеличение количества мультиорганных эксплантаций до 80% от общего количества.

Таким образом, развитие службы донорства органов и трансплантации диктует необходимость постоянного внедрения новых усовершенствований в этой сфере, и резерв донорства органов, в том числе родственного донорства, не исчерпан. И успех зависит от мультидисциплинарного подхода: врачей – реаниматологов, неврологов, трансплантологов и руководителей органов здравоохранения различных звеньев.

СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА КАК ИНСТРУМЕНТ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В СФЕРЕ ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Корнилов М.Н.^{1, 3}, Нуриахметов Р.Р.^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

³ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва

Развитие донорства и трансплантации органов в Российской Федерации за последнее десятилетие неразрывно связано с изменениями государственной политики в сфере здравоохранения и совершенствованием системы государственного управления в целом. На региональном уровне основой для достижения целевых показателей в области донорства и трансплантации является «дорожная карта», используемая в большинстве регионов России.

Однако практическая реализация мероприятий зачастую представляет сложную задачу для специалистов, реализующих данный проект, что обусловлено отсутствием на региональном уровне инструментов управления, позволяющих транслировать цели, задачи и мероприятия системы стратегического планирования в непосредственные действия по достижению целей.

Анализ мирового опыта показывает, что наиболее часто национальные и региональные системы донорства и трансплантации органов развиваются на основе базовых принципов управления качеством и стандартизации медицинской деятельности. В качестве основы при построении системы управления качеством наиболее часто используются универсальные стандарты ISO 9001 (различных версий), вместе с тем вопрос выбора критериев качества остается открытым.

В настоящее время развитие сети региональных медицинских организаций по оказанию помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения создает оптимальные условия для существенного прорыва в сфере донорства. Однако в реальной ситуации наибольшее число «потерь» потенциальных доноров все еще происходит на первом уровне оказания медицинской помощи. Решением проблемы может выступать стандартизация деятельности персонала отделений реанимации, а также представление процедуры идентификации донора, установления диагноза смерти мозга и взаимосвязи с региональным центром трансплантации в виде локального процесса, где продуктом и триггером следующего процесса будет являться потенциальный донор.

Внедрение процессного подхода в деятельность регионального центра трансплантации позволяет сформировать пул входных параметров, идентификаторов процессов, что обеспечивает непрерывность деятельности на основании объективных данных и предотвращает потерю информации при передаче от донорской базы к центру донорства. Безусловно благоприятным условием является высокая степень зрелости систем менеджмента качества региональных медицинских организаций.

На региональном уровне структурирование происходящих процессов и получение корректной информации с донорских баз и трансплантационного центра может быть использовано для направленных изменений и планирования деятельности, и что особенно важно, обеспечивает более высокое качество передаваемой информации на федеральный уровень.

Таким образом, реинжиниринг процессов территориальной программы донорства и трансплантации органов на основании принципов управления качеством позволяет сформировать единый непрерывный процесс, позволяет реализовать мероприятия, определенные «дорожной картой», что способствует достижению целевых показателей региона в данной сфере.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ДОНОРСТВЕ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Корнилов М.Н.^{1, 3}, Нуриахметов Р.Р.^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

³ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва

С 1 января 2022 года вступают изменения 323-ФЗ, согласно которым вся медицинская помощь в России организуется и оказывается «на основе» клинических рекомендаций. В то же время оценка качества медицинской помощи до настоящего времени осуществляется на основании приказа № 203Н «Об утверждении критериев качества медицинской помощи» от 2017 года, который не учитывает существенных позитивных изменений в области донорства и трансплантации органов за последние 5 лет. В связи с этим вопрос формирования критериев качества, отвечающих современным требованиям пациентоцентричной модели оказания медицинской помощи, становится особенно актуальным. В Европе исследование, проведенное при поддержке Европейской комиссии, определило более 130 показателей с акцентом на показатели процессов, а в системе Joint Commission International (JCI, США) также значительное число показателей связано с качеством процессов. В Российской Федерации законом № 203Н критерии качества в основном связаны с выполнением лабораторных и инструментальных исследований и ограниченно освещают показатели исходов. Однако современные требования к контролю качества определяют необходимость использования показателей структуры, процессов и исходов пациентов, позволяя провести оценку качества медицинской деятельности с разных сторон. В качестве примера показателей качества для органного донорства можно привести следующие.

1. Оценка возможности донорства органов всех пациентов на всех этапах оказания помощи в терминальном отрезке жизни,
2. Информация о пациенте с неблагоприятным прогнозом передается в донорскую службу независимо от возраста, пола, заболевания или других факторов
3. Регулярный пересмотр протоколов кондиционирования донора органов.
4. Логистическое взаимодействие между донорской базой и центром донорства налажено и функционирует круглосуточно.

Приведенные показатели иллюстрируют многогранный подход к оценке всех сторон деятельности по донорству и трансплантации органов, которая позволяет выявить лимитирующие места и проводить направленные корректирующие воздействия.

В заключение отметим, что набор критериев качества должен отражать существующие потребности системы здравоохранения и должен регулярно обновляться на основании согласованной позиции профессионального сообщества.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАК ПУТЬ К ЭКОНОМИИ РЕСУРСОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Нуриахметов Р.Р.^{1, 2}, Корнилов М.Н.¹, Салимгареев И.З.¹, Погадаев В.В.¹,
Иванов И.И.¹, Загитов А.Р.^{1, 2}, Мусин И.Р.¹*

¹ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Трансплантация печени является высокотехнологичным ресурсоемким вмешательством, успех которого определяется сочетанием не только клинических, но и организационных факторов. Основой для организационных изменений может быть процессный подход, который позволяет в короткое время провести реинжиниринг процессов донорства и трансплантации органов. Улучшение взаимодействия и контроль результативности приводят к снижению времени выполнения операции и экономии материальных и человеческих ресурсов.

Целью данной работы явилась трансформация процессов донорства и трансплантации органов путем оптимизации временных параметров оперативного вмешательства при трансплантации печени для рационального использования финансовых ресурсов

Вначале нами проведена работа по стандартизации процедуры эксплантации органов, что позволило выделить контрольные точки, являющиеся триггером параллельных процессов для бригады, выполняющей операцию трансплантации печени. Последующие изменения были направлены на интеграцию этих процессов в единый блок, обеспечивающий обоснованное сокращение длительности операции. В результате проведенных мероприятий среднее время операции по трансплантации печени составило 240 минут (минимум 180 минут, максимум 360 минут), при этом до 2019 года данный показатель превышал 600 минут (минимум 520 минут, максимум 720 минут), а также сократилось время этапа эксплантации органов со 180 минут до 120 минут. В итоге временные затраты снизились более чем в 2 раза.

Таким образом, управляемые изменения процессов донорства и трансплантации позволяют перераспределить нагрузку на медицинский персонал и открывают возможность воздействовать на рентабельность трансплантационных вмешательств.

ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СЛУЖБЫ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ В ХМАО-ЮГРЕ

Ахтямов Р.Р., Скоробогатов М.М., Кислицин Д.П., Букирь В.В., Папинен А.В., Пьянкина О.В., Романченко С.С., Стефанов С.А., Урусов Д.А., Гасимова С.Ш.

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

Начало развития службы трансплантации в ХМАО, как и в большинстве других Центров РФ, проходило через становление донорства родственных почек. Так, в декабре 2015 года с участием приглашенных специалистов НМИЦ им. ак. В.И. Шумакова были выполнены первые пересадки родственных почек. По мере работы с пациентами центров гемодиализа расширялся лист ожидания трансплантации почки. Работа по становлению юридической базы для проведения трупных трансплантаций дала возможность в декабре 2017 года выполнить первые пересадки трупных почек. С этого периода доноры трупных органов становятся основным источником почечных аллотрансплантатов. За период с 12.2015 г. по 06.2021 выполнено 31 изъятие органов. Из них было 15 родственных и 16 трупных, в числе которых было 7 мультиорганных донаций. С февраля 2019 года начали выполняться эксплантации печени, с февраля 2021-го – сердца. Все доноры были младше 60 лет ($M=41,2$), с уровнем сывороточного креатинина (до констатации смерти мозга) ниже 150 мкмоль/л, экскрекции белка с мочой не выше 0,5 г/сут, отсутствием тяжелой артериальной гипертензии, уровнем общего билирубина до 15 мкмоль/л, трансаминазами до 128 ед./л, гипернатриемией до 170 ммоль/л. В случае изъятия сердца все кардиологические критерии также соответствовали органу с сохранной функцией. В танатогенезе 11 (68,8%) доноров имели церебро-васкулярные заболевания, 5 (31,2%) – черепно-мозговую травму. В 100% случаев органная донация выполнялась после констатации смерти мозга. В одном случае эксплантация не выполнялась по причине операционной находки – сегментарного некроза подвздошной кишки с явлениями перитонита. Всего произведено 54 пересадки органов, из которых 15 (27,7%) – родственные, 39 (72,2%) – трупные, в их числе – 31 почка, 6 печеней, 2 сердца. Органы трансплантированы с первичной – 37 (68,5%) и восстановившейся отсроченной функцией – 16 (29,6%), одна почка (1,8%) признана непригодной для пересадки по причине эшелонированного атеросклероза и гигантской чашечковой кисты. Потеря функции почки в позднем посттрансплантационном периоде произошла у двух (3,7%) реципиентов. На данный момент среди пациентов, перенесших аллотрансплантацию органов, летальности, непосредственно связанной с данной операцией, нет. Трое (5,5%) реципиентов почечного трансплантата умерли от легочных осложнений Covid-19 и от ОНМК позднего и отдаленного посттрансплантационного периода. Остальные реципиенты, включая реципиентов печени и сердца, продолжают жить с удовлетворительной функцией аллографта. Развитие кадаверного донорства существенно улучшило нефрологическую, гепатологическую, а с 02.2021 г. и кардиологическую помощь в ХМАО-Югре. Однако эпидемия коронавирусной инфекции в 2020 г. более чем в три раза снизила трансплантационную активность (с 10,1 до 3/млн), в том числе полностью прекратив родственную донацию почек. Полагаем, что стабилизация эпидемиологической обстановки в округе позволит активизировать работу донорских баз и восстановит тенденцию развития многопрофильной трансплантологической помощи населению.

ОРГАНИЗАЦИЯ ДОНОРСКОЙ БАЗЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ II УРОВНЯ

Аксенов А.В., Аксенова К.Е., Нойкин В.А.

БУ «Пыть-Яхская окружная клиническая больница», Пыть-Ях

БУ «Пыть-Яхская окружная клиническая больница» представляет собой медицинскую организацию (далее МО) II уровня с прикрепленным населением 41 000 человек, мощностью 216 коек.

В качестве донорской базы функционирует с 2017 года, получив лицензию «Изъятие и хранение органов и (или) тканей человека для трансплантации».

Реанимационная помощь за год оказывается 1300–1400 пациентам. Из них с нарушением сознания (центральная кома) в период 2018–2020 годы было пролечено 240 пациентов. Поставлено на учет трансплант-координатору как потенциальные доноры в 2018 г. – 5 пациентов, 2019 г. – 7 пациентов, 2020 г. – 10 пациентов, за 5 месяцев 2021 г. – 3 пациента.

Из 25 потенциальных доноров органы были изъяты у 4 умерших (16%).

Причины, не позволяющие увеличить количество доноров, следующие:

1. Улучшение состояния – 3 случая (12%).
2. Наличие сопутствующей патологии (возраст, гемоконтактные инфекции, соматическая патология, септический процесс) – 7 случаев (28%).
3. Смерть от сердечно-сосудистой недостаточности, шока, наступившая ранее появления признаков смерти мозга – 5 случаев (20%).
4. Отказ родственников от донорства – 2 случая (8%).
5. Невозможность проведение теста апноэтической оксигенации (не достигнуто целевое pO_2 в артерии, травма барабанной перепонки) – 3 случая (12%).
6. Невозможность трансплантации органов по причине реорганизации коечного фонда профильной МО на оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 – 1 случай (4%).

Выводы

1. Подготовка специалистов, нормативно-правовая база, а также оснащение отделения анестезиологии-реанимации в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по соответствующему профилю позволяют МО II уровня эффективно функционировать в качестве донорской базы. Ключевыми направлениями в организации работы базы явились мотивация специалистов, участвующих в констатации смерти мозга, отработка взаимодействия с трансплант-координатором.
2. Основными причинами, препятствующими увеличению количества изъятий донорских органов, являются: а) исходная тяжесть состояния пациента, приводящая к летальному исходу до момента констатации смерти мозга; б) преморбидный фон, сопровождающийся нарушением функции планирующихся к изъятию органов, наличие инфекционных заболеваний.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТРАНСПЛАНТ-КООРДИНАЦИОННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ (РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ)

Лавринюк Р.П., Шестюк А.М., Юрковский В.В., Карпицкий А.С.

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

В Республике Беларусь создана адекватная нормативная законодательная база по вопросам трансплантологии, основывающаяся на нормах международного права и конвенций Организации объединенных наций. Трансплант-координационная служба в Брестской области является важнейшим звеном в оказании трансплантационной помощи населению, а также экспорту медицинских услуг, поскольку хорошо развитая координационная служба – это залог качественного оказания трансплантологической помощи населению.

Существуют проблемы в развитии данной отрасли здравоохранения, которые присущи не только нашему региону, государству, но и всем странам, осуществляющим данный вид медицинской помощи:

1. Необходимость устранения социально-напряженного отношения широких слоев населения и медицинской общественности к донорству и трансплантологии как к сфере деятельности, ущемляющей права умершего и живущих.
2. Недостаточная материально-техническая база реанимационно-анестезиологической службы лечебных учреждений.
3. Недостаточная теоретическая подготовка анестезиологов-реаниматологов, неврологов по вопросам констатации смерти пациента и вопросам кондиционирования умершего донора.

В связи с открытием отделения координации забора органов и тканей для трансплантации (апрель 2011 г.) значительно увеличилось количество сообщений о потенциальных донорах и количество мультиорганных заборов. Впервые в РБ проводилось кондиционирование и эксплантация органов у потенциального донора в возрасте до 1 года с последующей трансплантацией.

Косвенным показателем развития трансплантации служит такой показатель, как уровень трупного донорства (количество доноров на 1 млн населения), за 2020 год: Республика Беларусь – 21,4; Минск – 16,8; Брестская область – 34,1, что является самым высоким показателем в странах СНГ и Восточной Европы. Данные результаты достигнуты за счет нормативной базы, совершенствованием системы реанимационно-анестезиологической, трансплант-координационной служб и административного потенциала.

Выводы

1. Внедрение и практическая реализация новых нормативно-правовых актов Республики Беларусь в области трансплантологии и органного донорства повысит информированность и доступность квалифицированной, высокотехнологической помощи населению Республики Беларусь.
3. Снижение инвалидизации пациентов с заболеваниями печени, почек, сердца и возвращение их к социально-адаптированной жизни в обществе.
4. Снижение затратной части бюджета области на транспортировку, обследование, лечение, реабилитацию пациентов за пределами региона.

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ МАРКЕРОВ ГЕМОКОНТАКТНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ОРГАНОВ В БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ (РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ)

Лавринюк Р.П., Шестюк А.М., Юрковский В.В., Карпицкий А.С.

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

Трансплантация считается одним из самых важных достижений медицины в XX веке. Дефицит доноров – ключевая проблема в трансплантологии. Трансплантация органов сопровождается высоким риском переноса пересаживаемым органом возбудителей гемоконтактной вирусной инфекции (ГВИ): ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С. Риск подобного переноса обусловлен биологическими особенностями возбудителей инфекционных заболеваний (скрытые инфекции, проведение исследования в момент серологического «окна»). Ситуация осложняется тем, что из-за ограниченного срока по времени изъятие органов производится экстренно и карантинизации донорского органа, из-за короткого срока жизни органов после изъятия, что исключает подробный сбор анамнеза и предварительную оценку статуса потенциального донора органов и тканей (ПДО).

Цель исследования: оценить частоту встречаемости маркеров ГВИ у потенциальных доноров органов Брестской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования доноров органов с помощью методов иммуноферментного (ИФА) или иммунохемилюминесцентного (ИХЛА) и ПЦР анализов за период с 1 января 2011 г. по 01 апреля 2021 г. Протестировано 939 образцов сывороток крови от ПДО. Выявлено 0,86% образцов с наличием маркеров ВИЧ-инфекции, 5,13% – гепатита С, 3,05% – гепатита В. Суммарная выявляемость по трем ГВИ у потенциальных доноров органов в 2011 году составила 14,08%, в 2012 г. – 9,72%, 2013 г. – 8,6%, 2014 г. – 9,38%, 2015 г. – 15,22%, 2016 г. – 5,21%, 2017 г. – 7,84%, 2018 г. – 6,86%, 2019 г. – 7,07%, 2020 г. – 8,51%, 2021 г. (3 мес.) – 4,54%, за весь период – 9,04%. В течение анализируемого периода выявляемость лабораторных маркеров HCV-инфекции у потенциальных доноров органов превышала показатели HIV- и HBV-инфекции ($p < 0,01$).

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности ГВИ у потенциальных доноров органов и тканей.
2. Потенциальных доноров органов и тканей следует рассматривать как группу с повышенным риском передачи ГВИ от потенциальных доноров органов и тканей к реципиенту.
3. Снижение риска инфицирования реципиентов при трансплантации органов может быть достигнуто за счет совершенствования существующего отбора потенциальных доноров органов с учетом их медико-социальных характеристик, а также внедрения новых более совершенных алгоритмов их лабораторного обследования, прежде всего генамплификационного тестирования.

СЕМИЛЕТНИЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В КРИЗИСНЫХ УСЛОВИЯХ

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

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Цель: анализ результатов работы и перспектив развития региональной службы трансплантации органов.

Материалы и методы. Всего с апреля 1986-го по апрель 2021 года в трансплантационном центре Донецкого клинического территориального медицинского объединения выполнено 740 трансплантаций почек (518 – от посмертных доноров и 222 – от родственных доноров). Под нашим диспансерным наблюдением находились также 120 пациентов после трансплантации почек, печени, сердца, кишечника, костного мозга, выполненных в других лечебных учреждениях, в том числе ближнего и дальнего зарубежья. Военный конфликт в Донбассе, начавшийся весной 2014 года, в последующем приобрел масштабный и затяжной характер. Кадры и материально-техническая база Центра сохранились, но условия и результаты трансплантационной деятельности изменились. С марта 2020 года Центр перешел на режим работы с учетом пандемии COVID-19. Для оценки масштаба и последствий произошедших перемен использованы данные ежеквартальных отчетов и регистра реципиентов.

Результаты. В течение 2014–2021 гг. в Центре выполнено 68 трансплантаций почек (57 – от родственных доноров и 11 – от посмертных доноров). Снижение трансплантационной активности является следствием объективных причин. Под нашим диспансерным наблюдением находились также 11 трансплантационных реципиентов, которым на протяжении указанного периода выполнены пересадки почек (5), печени (5) и костного мозга (1) в лечебных учреждениях ближнего и дальнего зарубежья. Трансплантационная помощь за пределами региона оказалась возможной, но не решающей, особенно в части трансплантаций органов от посмертных доноров, что вполне объяснимо.

Несмотря на ряд негативных тенденций, в последние годы имел и имеет место ряд положительных изменений в виде материального переоснащения, ремонта, подготовки кадров, отработки вопросов нормативного и правового регулирования, которые позволяют рассчитывать на успешную перспективу развития трансплантационной хирургии в регионе. Все новые технологии и организационные модели вполне доступны для их реализации в Донецком трансплантационном центре в связи с его территориальной, материальной и кадровой сохранностью, а также хорошими результатами трансплантаций и высоким спросом на это лечение. Время дает ответы на мифы и специфические региональные предрассудки в сфере трансплантации органов в виде опасений о несвоевременности поднимаемых вопросов. Кроме того, трансплантация органов, несмотря на пандемию COVID-19, продолжает оставаться наиболее эффективным и целесообразным методом заместительной терапии в сравнении с любым другим методом лечения.

Выводы. Военный конфликт и пандемия COVID-19 существенно усложнили деятельность Донецкого трансплантационного центра. Несмотря на это имеющийся опыт работы в кризисных условиях позволяет стремиться к самодостаточности региона в оказании данной помощи.

ОТНОШЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ К ПОСМЕРТНОМУ ДОНОРСТВУ ОРГАНОВ

Леушина Е.А.

ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, Киров

Согласно действующему российскому закону, «каждый гражданин может выразить как согласие, так и несогласие на изъятие органов из своего тела после смерти для трансплантации». Действующая по закону «презумпция согласия» опирается на предположение, что каждый гражданин знает о своей возможности зафиксировать отказ на использование своих органов в случае несогласия на забор органов. В большинстве зарубежных стран зафиксировать свое желание стать донором органов можно в открытой форме. В некоторых странах осуществляется идея создания закрытых реестров. В России формы выражения волеизъявления до настоящего момента не выработаны.

Цель исследования: оценить отношение населения к посмертному донорству органов.

Материалы и методы. Было опрошено 35 человек, все являлись пациентами ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Киров». Средний возраст обследуемых составил $52 \pm 2,5$ года. Всем пациентам была предложена анкета для выявления отношения населения к посмертному донорству органов (Караева О. Донорство органов: проблемы и перспективы развития в России, Москва, 2013).

Результаты. Распределение ответов на вопрос «Как Вы думаете, могли бы Вы дать согласие на использование своих органов после смерти для пересадки?»: определенно да – 6% респондентов; скорее да – 12% человек; скорее нет – 54%; определенно нет – 28% человек. Зафиксировать свое желание стать донором органов в открытой форме (отметка в водительских правах или специальных карточках донора) согласились 6% респондентов; создание закрытых реестров, в которых люди могут зарегистрировать как свое согласие, так и несогласие – 54% человек; не имеет значения (можно как в открытой, так и закрытой форме) – 6%; против пересадки донорских органов – 28% респондентов; это не нужно регистрировать ни в какой форме – 6% человек.

Заключение. Таким образом, большинство опрошенных не готовы становиться донорами после смерти по различным причинам (из-за страха перед манипуляциями над человеческим телом, из-за недоверия к системе здравоохранения, из-за формы выражения согласия на использование органов для пересадки, но еще больше люди боятся, что врачи не будут спасать пациента, зная, что тот дал согласие на посмертное донорство). Большинство придерживаются создания закрытых реестров, в которых люди могут зарегистрировать как свое согласие, так и несогласие. Недостаток информированности порождает недоверие населения. Для формирования доверительных отношений между потенциальными донорами и медицинской системой необходимо ощущение безопасности и создание соответствующего информационного поля, направленного на повышение осведомленности о трансплантации, пояснение данного вида лечения.

ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ДОНОРСТВА ОРГАНОВ И ИХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В РОССИИ

Шарифова Р.А., Сунильников А.А., Яремин Б.И., Старикова Т.В.

Медицинский университет «Реавиз», Самара

Пересадка органов является одним из наиболее выдающихся и многообещающих достижений науки двадцатого века. Практика осуществления данной деятельности в России содержит ряд проблем, требующих решения.

Система учета волеизъявления граждан в отношении посмертного донорства неэффективна. Граждане не имеют возможности выразить свое волеизъявление по поводу посмертного донорства в единой универсальной форме (один раз на все случаи возможной госпитализации и скоропос-тижной смерти), как это реализовано в большинстве стран Европы и США. Решение: целесообразно рассмотреть вопрос о внесении записи о волеизъявлении граждан по поводу посмертного донорства в Госуслуги.

Нет механизма, однозначно определяющего, в какое учреждение должен быть направлен донорский орган. Проблема: механизм аллокации донорских органов отсутствует. Решение: необходимы единые листы ожидания федерального уровня и единые механизмы аллокации донорских органов.

Ведение листов ожидания не имеет четких критериев и зависит от политики центра трансплантации. Поэтому целесообразно создать политику ведения пациентов в листах ожидания, а также единую информационную систему, в которой они будут реализовываться.

Отсутствует проработанная техника авиационной перевозки донорских органов. Правила прохода спецконтроля и перевозки донорских органов отсутствуют. Необходима локализация правил IATA и их доработка в части перевозки донорских органов.

В большинстве регионов России отсутствуют программы трансплантации органов. Необходимо государственное регулирование реализации программ трансплантации всех органов в регионах РФ.

Важно вести пациентов после трансплантации и обеспечить необходимыми лекарственными средствами. А заявка на лекарственное обеспечение по программе 7РЗ не может отражать действительность, так как она подается за 1,5 года до периода обеспечения и учесть персонифицированную потребность не представляется возможным. Решение: необходимо изменение процедуры заявки по 7РЗ.

Отсутствует посмертное донорство органов у детей. Несмотря на декларированное донорство у детей данная деятельность МЗ РФ не организована. Поэтому целесообразно организовать указанную деятельность.

Выше были описаны основные правовые проблемы регулирования донорства органов и их трансплантации в России.

2.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА РЕБЕНКУ С БОЛЕЗНЬЮ ДАНОНА. ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

Готье С.В.^{1, 2}, Захаревич В.М.^{1, 2}, Колоскова Н.Н.¹, Попцов В.Н.¹, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Гольц А.М.¹, Закирьянов А.Р.¹, Иванов Д.С.¹, Сухачев А.А.¹, Кирьяков К.С.¹, Поздняков О.А.¹

¹ ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Болезнь Данона – редкое заболевание, наследуемое по доминантному типу, сцепленное с X-хромосомой. У пациентов отслеживается мутация гена LAMP2 (lysosome-associated membrane protein), которая проявляется дефицитом лизосомассоциированного мембранного протеина 2 – важного компонента мембраны лизосом. Морфологически это проявляется нарушением структурной целостности лизосомальной мембраны и нарушением транспорта продуктов деградации лизосомального содержимого в цитоплазму. Вследствие нарушений функции мембраны в клетках накапливается большое количество гликогена, что приводит к увеличению их размеров и гибели клеток. На сегодняшний день описано более чем 60 мутаций в гене LAMP2. По распространенности болезнь Данона диагностируется у 4–6% детей, страдающих гипертрофической кардиомиопатией. Болезнь, характеризующаяся триадой симптомов: гипертрофической кардиомиопатией с быстро прогрессирующей ХСН, скелетной миопатией и когнитивной дисфункцией различной степени выраженности. Диагноз устанавливается с помощью генетического тестирования у пробанда на основании предполагаемых результатов гомозиготного (у мужчин) или гетерозиготного (у женщин) варианта гена LAMP2. В лабораторных анализах отмечают повышение аминотрансфераз в несколько раз при сохранной функции печени. При гистологии исследования миокарда и скелетных мышц выявляется специфическая вакуолярная миопатия, при электронной микроскопии – значительный фиброз.

Цель: представить первый российский опыт выполнения ТС у ребенка с болезнью Данона.

Клиническое наблюдение. Пациент Ч., 14 лет, поступил в НМИЦ ТиИО им. ак. В.И. Шумакова в сентябре 2020 года. Из анамнеза известно, что с 3 лет в крови отмечалось стойкое повышение уровней АСТ и АЛТ. Тогда же, по данным ЭхоКГ, была впервые выявлена симметричная гипертрофия ЛЖ, феномен WPW. В октябре 2013 года выявлена мутация гена LAMP2. В апреле 2017 года в связи с высоким риском внезапной сердечной смерти выполнена имплантация кардиовертера – дефибриллятора. В октябре 2017 года было выполнено инвазивное ЭФИ, радиочастотная абляция дополнительного предсердно-желудочкового соединения. С июня 2020 г. отмечалась декомпенсация состояния, отмечалась выраженная гипертрофия миокарда, снижение ФВЛЖ до 44%, появилась легочная гипертензия (СДЛА 45 мм рт. ст.), выявлены тромбы в области верхушки левого желудочка. В дальнейшем было отмечено ухудшение эхокардиографических показателей: гипертрофия стенок левого и правого желудочка (ТМЖП – 3,8 см, ТЗСЛЖ – 2,1 см), дилатация полостей сердца, снижение ФВЛЖ до 35%, фиброз миокарда на уровне септальных сегментов, митральная недостаточность 3-й степени, СДЛА 61 мм рт. ст. В сентябре 2020 года в НМИЦ ТиИО им. акад. В.И. Шумакова была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Функция трансплантата была удовлетворительной (ФВ ЛЖ 70%), однако, по данным ЭМБ выявлено антителопосредованное отторжение rAMR-1(I+). Проводились сеансы каскадного плазмафереза, иммуномодулирующей терапии. К моменту выписки показатели ЭХОКГ в пределах нормы (КДО – 70 мл, КСО – 15 мл, УО – 55 мл, ФВ – 78%, клапанный аппарат интактен). По данным контрольной ЭМБ острого отторжения не выявлено.

Заключение. Представленный опыт на клиническом примере демонстрирует развитие терминальной стадии хронической сердечной недостаточности вследствие болезни Данона. Своевременная трансплантация сердца может явиться эффективным и радикальным методом лечения одного из наиболее тяжелых симптомов этого заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА С ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Сибякина А.А., Золотова Е.Н., Скокова А.И., Боронова В.В.

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

Введение. Трансплантация сердца (ТС) реципиентам с предтрансплантационным сахарным диабетом 2-го (СД2) типа в ряде случаев может иметь осложненное течение во многом из-за тяжести раннего посттрансплантационного периода.

Цель: представить особенности течения раннего послеоперационного периода после ТС у реципиентов с предтрансплантационным СД2 типа.

Материалы и методы. С 2011–2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» была выполнена 891 ТС, из них у 80 реципиентов сердца был предтрансплантационный СД2 типа. Медиана возраста реципиентов 49 лет [36; 56], ИМТ 25,0 [22,3; 29,0]. Из исследования были исключены пациенты, имеющие до трансплантации следующие виды нарушений углеводного обмена: нарушение толерантности к глюкозе ($n = 212$), сахарный диабет 1-го типа ($n = 4$), посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов сердца перед ретрансплантацией сердца ($n = 11$), предтрансплантационный стероидный диабет ($n = 1$). Итого в исследовании приняли участие 663 пациента, из которых 80 пациентов составили исследовательскую группу с предтрансплантационным СД2 типа и 583 пациента – контрольную группу без предтрансплантационного СД2 типа.

Результаты. Ранний посттрансплантационный период: потребность в механической поддержке кровообращения (группа с СД2 $n = 10$ (12,5%), группа без СД2 $n = 62$ (10,06%), $p = 0,756$), развитие постперфузионной сосудистой недостаточности (группа с СД2 $n = 30$ (37,5%), группа без СД2 $n = 93$ (16,0%), $p < 0,001$), потребность в реторакотомии (группа с СД2 $n = 10$ (12,5%), группа без СД2 $n = 34$ (5,8%), $p = 0,045$), постоперационный делирий (группа с СД2 $n = 19$ (23,8%), группа без СД2 $n = 73$ (12,5%), $p = 0,011$), потребность в продленной вено-венозной гемофильтрации (группа с СД2 $n = 19$ (23,8%), группа без СД2 $n = 73$ (12,5%), $p = 0,003$), начало продленной вено-венозной гемофильтрации (группа с СД2 1,5 [1,0; 2,0] сутки, группа без СД2 4,0 [2,0; 12,0] сутки, $p = 0,002$), количество пациентов, получающих инсулинотерапию через дозатор лекарственных средств (группа с СД2 $n = 80$ (100%), группа без СД2 $n = 163$ (28%), $p < 0,001$).

Выводы. В раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов сердца с предтрансплантационным СД2 типа были в 2,3 раза чаще проявления постперфузионной сосудистой недостаточности, в 2,3 раза больше потребность в реторакотомии, в 1,9 раз чаще наблюдался постоперационный делирий, в 1,9 раз чаще применялась продленная вено-венозная гемофильтрация.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

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

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

Введение. Трансплантация сердца (ТС) является эффективным методом радикального лечения терминальной застойной сердечной недостаточности. Возможность ее выполнения у пациентов высокого риска, в том числе страдающих сахарным диабетом 2-го типа (СД2), остается предметом активного обсуждения среди специалистов кардиоторакальной трансплантологии. Несмотря на то, что многие центры рекомендуют агрессивную хирургическую тактику в отношении пациентов с СД2 и терминальной сердечной недостаточностью, СД2 рассматривается некоторыми центрами как относительное противопоказание к ТС ввиду возможного высокого риска летальности данной категории реципиентов.

Цель: оценить влияние предтрансплантационного СД2 на результативность выполнения ТС данной категории реципиентов.

Материалы и методы. С 2011–2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» была выполнена 891 ТС, из них у 80 реципиентов сердца был предтрансплантационный СД2. Медиана возраста реципиентов 49 [36; 56] лет, ИМТ 25,0 [22,3; 29,0]. Из исследования были исключены пациенты, имеющие до трансплантации следующие виды нарушений углеводного обмена: нарушение толерантности к глюкозе ($n = 212$), сахарный диабет 1-го типа ($n = 4$), посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов сердца перед ретрансплантацией сердца ($n = 11$), предтрансплантационный стероидный диабет ($n = 1$). Постановка диагноза СД2 осуществлялась в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом от 2019 г. Итого в исследовании приняли участие 663 пациента, составляющие 2 группы: 80 пациентов с предтрансплантационным СД2 и 583 пациента – без предтрансплантационного СД2.

Результаты. Госпитальная летальность в группе реципиентов с предтрансплантационным СД2 и без такового составила соответственно 8,8% и 8,4% ($p > 0,05$), отдаленная летальность – 17,8% и 17,8% ($p > 0,05$).

Выводы. Исследование показало сопоставимость результатов ТС у реципиентов с и без предтрансплантационного СД2. Этого удалось достигнуть благодаря повышенным требованиям к предтрансплантационной подготовке и посттрансплантационному ведению, в частности иммуносупрессивной терапии и критериям применения методик экстракорпоральной детоксикации. Также для реципиентов сердца с предтрансплантационным СД2 ТС по большей части выполнялась от доноров без расширенных критериев.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ДЕТЯМ ОТ ПОСМЕРТНОГО ВЗРОСЛОГО ДОНОРА

Попцов В.Н., Акопов Г.А., Спирина Е.А., Колоскова Н.Н., Епрмян А.С., Скокова А.И.

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

Введение. Трансплантация сердца (ТС) остается единственным радикальным методом лечения пациентов педиатрического профиля, относящихся к разным возрастным категориям и страдающих различными необратимыми заболеваниями сердца, сопровождаемыми развитием терминальной сердечной недостаточности.

Целью исследования явилось изучение особенностей течения периоперационного периода при ТС пациентам педиатрического профиля от посмертного взрослого донора сердца.

Материалы и методы. В исследование были включены 38 (мальчики – 18 (47,4%) и девочки – 20 (52,6%)) пациентов, которым была выполнена ТС в возрасте до 18 лет (9–17 ($13,4 \pm 2,4$) лет) в период 2012–2021 гг. Антропометрические данные: вес $48,8 \pm 15,6$ кг, рост $158,6 \pm 12,3$ см, ИМТ – $19,2 \pm 4,7$ кг/м², площадь поверхности тела $1,44 \pm 0,27$ м². Группа крови пациентов: O(I) – 15 (39,5%), A(II) – 15 (39,5%), B(III) – 6 (15,8%), AB(IV) – 2 (5,2%). Основное заболевание: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – n = 29 (76,3%), рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – n = 9 (23,7%). Выраженность ХСН соответствовала III (n = 26; 68,4%) и IV (n = 12; 31,6) (3,3 \pm 0,5) Ф К по классификации NYHA. Предтрансплантационная легочная гипертензия диагностирована у 23 (60,5%) реципиентов. Транспульмональный градиент и легочное сосудистое сопротивление составили соответственно 3,0–27,0 ($9,1 \pm 5,4$) мм рт. ст. и 1,0–17,9 ($3,7 \pm 3,2$) ед. Вуда. Неотложность ТС в соответствии с алгоритмом UNOS 1A (n = 14 (36,9%)), 1B (n = 7 (18,4%)), 2 (n = 17 (44,7%)). Предтрансплантационная механическая поддержка кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВАЭЖМО) потребовалась у 11 (28,8%) пациентов, продолжительность которой перед ТС составила 1 ч – 20 ($6,3 \pm 5,4$) суток.

Результаты исследования. Во всех наблюдениях ТС выполнили от взрослых (18 лет и старше или 20–53 ($35,2 \pm 10,0$) лет) доноров (27 мужчин (71%) и 11 женщин (29%) с констатированной смертью головного мозга травматического (n = 16 (42,1%)) и нетравматического (n = 22 (57,9%)) генеза при соотношении «вес донора / вес реципиента сердца» $1,4 \pm 0,6$. Продолжительность ИК составила $106,9 \pm 45,1$ мин, время ишемии миокарда – $161,7 \pm 55,7$ мин. У 10 (26,3%) реципиентов послеоперационный период характеризовался развитием ранней дисфункции сердечного трансплантата по бивентрикулярному (n = 1) и преимущественно правожелудочковому типу (n = 9), что потребовало применения ВАЭЖМО, продолжительность которого составила от 4 до 34 суток (в среднем 8 суток). У 6 реципиентов ранняя дисфункция сердечного трансплантата регрессировала. Продолжительность послеоперационной ИВЛ составила в среднем 2,7 суток. Нуждались в респиратории 18,4% реципиентов в связи с кровопотерей или необходимостью ревизией зон анастомозов. У 1 (2,6%) реципиента выполнили реконструкцию кава-кавального анастомоза с нижней полую вену. У 9 реципиентов развилось острое повреждение почек, потребовавшее применения заместительной почечной терапии. Умерли в госпитальном периоде 5 (13,2%) реципиентов. Ведущей причиной летального исхода явился синдром полиорганной недостаточности. Продолжительность лечения в условиях ОРИТ у выживших реципиентов составила 7 суток. Выживаемость реципиентов в госпитальном периоде составила 86,8%.

Заключение. При подготовке и выполнении ТС у детей подросткового возраста от взрослых доноров необходимо учитывать значимую долю пациентов с рестриктивной кардиомиопатией, высокой предтрансплантационной легочной гипертензией, потребностью в неотложном ее выполнении (55,3%) и предтрансплантационной механической поддержке кровообращения (28,8%).

СТРУКТУРА ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., Епремян А.С., Скокова А.И., Боронова В.В.

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

Введение. В условиях сохраняющегося дефицита доноров сердца со стандартными критериями выполнение трансплантации сердца (ТС) от доноров с расширенными критериями представляется реальным путем улучшения ее доступности для пациентов с терминальной ХСН.

Целью исследования явился анализ эффективности выполнения ТС от доноров с расширенными критериями.

Материалы и методы. В исследование были включены 887 реципиентов, которым была выполнена ТС в период 01.2011–12.2018 гг. У 560 (63,1%) реципиентов (481 мужчина и 79 женщин, возраст 50,0 (40,0–58,0) лет) ТС выполнили от доноров с расширенными критериями, из которых 180 (32,1%) имели показания для неотложной ТС, включая 158 (28,2%) с предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения (МПК) методом периферической ВАЭЖМО. Критериями расширенного донорства сердца являлись: возраст старше 50 лет ($n = 291(32,8\%)$), гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) $> 1,5$ см ($n = 209 (23,5\%)$), прижизненный (трансмиссивный) атеросклероз коронарных артерий ($n = 178 (20,0\%)$), высокая вазопрессорная/инотропная поддержка ($n = 97 (10,9\%)$), систолическая дисфункция ЛЖ с его фракцией выброса (ФВ) $< 50\%$ ($n = 84 (9,5\%)$), ишемия трансплантата > 5 часов ($n = 41(4,6\%)$), перенесенная сердечно-легочная реанимация ($n = 31 (3,5\%)$) и др. ($n = 23 (2,6\%)$).

Результаты. Возраст сердечного донора с расширенными критериями (421 (75,2%) мужчина и 139 (24,8%) женщин) составил 50,00 (41,00–56,00). Причиной смерти головного мозга явилось нетравматическое ($n = 420 (74,7\%)$) или ($n = 140 (25,3\%)$) травматическое его повреждение.

Доля трансплантаций донорского сердца от субоптимальных доноров по отдельным годам анализируемого периода составила в 2011 году – $n = 9 (24,3\%)$, 2012 – $n = 18 (29\%)$, 2013 – $n = 48 (47\%)$, 2014 – $n = 48 (50\%)$, 2015 – $n = 62 (60\%)$, 2016 – $n = 106 (80\%)$, 2017 – $n = 124 (77\%)$, 2018 – $n = 145 (74,7\%)$. Всего за исследуемый период $n = 560 (63,1\%)$.

Количество критериев/факторов риска субоптимальных доноров ($n = 560$) составило: один фактор у 287 (51,3%), два – 177 (31,6%), три – 80 (14,2%), четыре и более у 16 (2,9%) реципиентов.

Реципиенты сердца от доноров с расширенными ($n = 560$) или со стандартными ($n = 372$) критериями не различались по частоте первичной дисфункции, потребовавшей МПК ($p = 0,924$), длительности ОРИТ ($p = 0,336$), и госпитальной летальности ($p = 0,842$).

Заключение. Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями является реалистическим подходом к улучшению доступности и увеличению объема ее выполнения, в том числе у реципиентов с неотложными показаниями. Результативность ТС от доноров с расширенными критериями сопоставима с результатами ТС от доноров со стандартными критериями.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. 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 полугодовых результатов трансплантации сердца с холодной ишемией трансплантата менее 5 часов (изъятие в пределах г. Новосибирска – I группа, 25 человек) и трансплантации сердца с использованием дистанционного изъятия с холодной 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 – $37,96 \pm 3,5$ лет.

Результаты. Среднее время холодной ишемии трансплантата в I группе – $230,7 \pm 17,6$ минут (максимально – 300 минут), в группе дистанционного изъятия – $387,4 \pm 23,4$ минут (максимальное – 560 минут). Длительность инотропной поддержки в I группе была достоверно меньше, чем во второй – $36,3 \pm 3,3$ часа и $96,4 \pm 12,1$ часов соответственно. Анализ непосредственных результатов не выявил достоверных различий в выживаемости пациентов и функции пересаженного сердца. В течение 6 месяцев после выписки погиб 1 пациент из II группы вследствие онкозаболевания и 1 человек из I группы вследствие прогрессирующей почечной недостаточности. Кумулятивная доля выживших через месяц после операции составила 90% в группе короткой ишемии, 86% в группе длительной холодной ишемии, ($p = 0,55$ Log-Rank Test; $p = 0,27$, Cox's F-Test). Значимая БКАПС выявлена у 3 пациентов из II группы и у 6 пациентов из группы с короткой ишемией. Достоверной разницы в отношении клинически значимого отторжения трансплантата между группами не выявлено.

Заключение. При сопоставимых непосредственных результатах трансплантации сердца с длительной и короткой ишемией трансплантата в течение 6 месяцев послеоперационного периода в группе длительной холодной ишемии трансплантата не выявлено ухудшения основных критериев эффективности трансплантации. Необходимо дальнейшее наблюдение.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России, Новосибирск

Трансплантация сердца (ТС) в настоящее время является «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной застойной сердечной недостаточностью. Основной проблемой, лимитирующей количество выполняемых трансплантаций сердца в последние годы, является отсутствие необходимого количества посмертных доноров, отвечающих критериям сердечного донорства. Использование сердец от доноров с расширенными критериями может являться одним из путей решения проблемы дефицита донорских органов и увеличения количества выполняемых ТС. Для расширения пула доноров и увеличения количества ТС в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» иногда используются органы с выраженной гипертрофией ЛЖ.

Целью исследования явилось изучение влияния гипертрофии левого желудочка донорского сердца на ранние и отдаленные результаты ТС.

Материалы и методы. За период с 2007 г. по настоящее время в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России было выполнено 97 ортотопических трансплантаций сердца (ТС) у больных с терминальной сердечной недостаточностью. Среди всех выполненных ТС оказалось 12 (12,3%) реципиентов, получивших сердца с выраженной гипертрофией ЛЖ (МЖП более 15 мм). Среди представленных реципиентов было 9 мужчин и 3 женщины, в возрасте 49 ± 8 лет. Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца: КДО ЛЖ 290 ± 105 мл; и систолическую дисфункцию ЛЖ – ФВ ЛЖ $23 \pm 8\%$. В 4 случаях трансплантации сердца выполнялись по неотложным показаниям (Статус 1А UNOS). Возраст доноров составил 47 ± 7 лет, причиной смерти явились сосудистые катастрофы головного мозга. Толщина МЖП донорских сердец составила от 15 мм до 21 мм (17 ± 2 мм). Время ишемии донорского сердца максимально сокращалось и составило 180 ± 30 мин. Все реципиенты выписаны из клиники с хорошей насосной функцией трансплантата ФВ ЛЖ $62 \pm 9\%$. У 2 реципиентов гипертрофированного сердца в послеоперационном периоде возникла хронотропная недостаточность трансплантата, что явилось показанием для имплантации постоянного ЭКС. При изучении отдаленных результатов выявлено, что они существенно не отличаются от остальных реципиентов оперированных в нашей клинике, так, годовая выживаемость у данных реципиентов составила 83%.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что для увеличения количества трансплантаций сердца и снижения смертности потенциальных реципиентов можно успешно использовать субоптимальных доноров с выраженной гипертрофией левого желудочка.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ЭКСТРЕМАЛЬНО ДЛИТЕЛЬНЫМ (БОЛЕЕ 6 Ч) СРОКОМ ИШЕМИИ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

*Попцов В.Н.¹, Спирина Е.А.¹, Захаревич В.М.^{1,3}, Колоскова Н.Н.¹, Акопов Г.А.¹,
Фомичев А.В.², Пчельников В.В.¹, Хатуцкий В.М.¹, Скокова А.И.¹, Боронова В.В.¹*

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Предполагаемая длительная ишемия донорского сердца, обусловленная продолжительностью транспортировки от донорской базы до трансплантационного центра, является одним из «традиционных» критериев расширенного донорства сердца, сопряженным с определенным риском развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата и другими нежелательными последствиями, которые могут негативно повлиять на результаты трансплантации сердца (ТС).

Целью исследования явилось определение влияния экстремально длительной (более 6 ч) по продолжительности ишемии сердечного трансплантата на характер восстановления первичной функции пересаженного сердца, непосредственные и отдаленные результаты ТС.

Материалы и методы. В исследование включили 26 реципиентов (22 (84,6%) мужчины и 4 (15,4%) женщины) в возрасте от 11 до 66 ($44,7 \pm 12,0$), которым была выполнена первичная ($n = 25$) или повторная ($n = 1$) ТС с предполагаемой экстремально длительной (6 ч и более) ишемией сердечного трансплантата, обусловленной удаленностью донорской базы от трансплантационного центра. ТС были выполнены с 01.01.2013 г. по 31.12.2019 г. Основной патологией сердца, приведшей к развитию терминальной ХСН и необходимости выполнения ТС, явились: ДКМП ($n = 13$ (50,0%), ИБС ($n = 10$ (38,5%) и другие формы необратимых заболеваний сердца ($n = 2$ (7,6%). Выраженность ХСН соответствовала IIБ ($n = 19$ (73,1%) и III ($n = 7$ (26,9%) стадии по классификации Страженско-Василенко или 3-му ($n = 3$ (11,5%) и 4-му ($n = 23$ (88,5%) ($3,9 \pm 0,3$) функциональному классу по классификации NYHA. Неотложность ТС соответствовала статусу IA ($n = 6$ (23,1%), IB ($n = 6$ (23,1%) или 2 ($n = 14$ (53,8%) в соответствии с алгоритмом UNOS. У 6 (23,1%) реципиентов применили краткосрочную предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения (МПК) методом периферической ВАЭКМО, у 1 (3,8%) – длительную МПК методом имплантируемого обхода левого желудочка. Продолжительность применения ВАЭКМО перед ТС составила $1-6$ ($2,8 \pm 2,2$) суток.

Результаты исследования. Возраст сердечного донора составил $41,9 \pm 9,7$ года, количество факторов расширенного донорства сердца – $2,2 \pm 1,2$, Eurotransplant Donor Heart Score – $19,2 \pm 8,2$ балла, Donor Risk Index Model – $6,7 \pm 2,1$ балла, шкала RADIAL – $2,9 \pm 1,0$ балла, predicted PGF (%) (шкала RADIAL) – $16,4 \pm 10,6\%$. Продолжительность ишемии сердечного трансплантата составила от 362 до 571 (9 ч 01 мин) или 411 ± 55 мин, в том числе: 361–420 (7 ч) мин – $n = 18$ (69,2%); 421–480 мин (8 ч) – $n = 4$ (15,4%); 481–540 мин (9 ч) – $n = 2$ (7,7%); более 540 мин – $n = 2$ (7,7%). У 20 (76,9%) из 26 реципиентов ранний посттрансплантационный период характеризовался удовлетворительной начальной функцией сердечного трансплантата. У 6 (23,1%) реципиентов развилась тяжелая ранняя дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая посттрансплантационного применения ВАЭКМО ($n = 4$ (15,4%) или пролонгирования предтрансплантационной ВАЭКМО более 3 суток после ТС ($n = 2$ (7,7%), развилась в 6 наблюдениях. Продолжительность посттрансплантационной МПК составила от 6 до 11 ($7,5 \pm 2,0$) ч. Госпитальная летальность составила 7,7% ($n = 2$), продолжительность ОРИТ лечения – $5,8 \pm 1,4$ суток.

Заключение. Трансплантация с длительным (более 6 ч) сроком ишемии сердечного трансплантата, обусловленным удаленностью донорской базы от трансплантационного центра, несмотря на развитие тяжелой первичной дисфункции пересаженного сердца у 23,1% реципиентов характеризуется удовлетворительными показателями госпитальной выживаемости (92,3%).

МОДИФИКАЦИЯ СЕЛЕКЦИИ ДОНОРОВ СЕРДЦА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Тенчурина Э.А., Минина М.Г.

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»
Московский координационный центр органного донорства, Москва

Число трансплантаций сердца в РФ в период 2012–2019 гг. выросло в 2,5 раза, составив в численном выражении в 2012 г. – 132, в 2019 г. – 335. В Москве число трансплантаций сердца выросло в 3,0 раза. Численность трансплантаций сердца в Москве на порядок превышает таковую в других регионах России. Значительная разница в количестве выполняемых трансплантаций сердца между МО Москвы и иных регионов России объясняется функционированием в Москве современной системы донорства органов для трансплантации и пересмотром критериев селекции донора в сторону их расширения НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова МЗ РФ, где выполняется наибольшее число трансплантаций сердца в год в сравнении как с российскими, так и с зарубежными клиниками. Начиная с 2019 г., в НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова МЗ РФ выполняется более 200 трансплантаций сердца в год. За рассматриваемый период кардинально изменились характеристики донорского пула, средний возраст эффективных доноров (ЭД) увеличился в 2019 г. до 48,5 года vs 42,2 в 2012 г., при этом 76,5% доноров умерло в результате острых сосудистых заболеваний головного мозга. Изменение характеристик пула доноров повысило частоту коморбидных заболеваний – сахарного диабета (СД), гипертонической болезни (ГБ), системного атеросклероза и т. д. В этих условиях возникла необходимость модификации действующей модели селекции доноров сердца для трансплантации в части комплексной оценки с позиции отказа от сердца наиболее частых факторов риска донора – повышенный возраст, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в качестве причины смерти донора, ГБ, СД. Важное значение в селекции донора для любого вида трансплантации отводится показателям гомеостаза донора с диагнозом смерти мозга (СМ) – среднему артериальному давлению (САД), значениям рН и лактату крови, уровням натрия и глюкозы крови, дозе вазопрессорной поддержки. В рамках научной работы исследованы указанные показатели 650 доноров органов со СМ с позиции отказа от сердца для трансплантации. Дана количественная оценка в баллах каждому фактору риска донора, показавшему статистически достоверное влияние на отказ от донорского сердца. Таких факторов донора оказалось 10 – возраст, причина смерти, коморбидность в виде ГБ и СД, остановка кровообращения с восстановлением сердечной деятельности, прижизненная патология и острые травматические повреждения сердца; повышение САД более 150 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 или более 90 уд./мин, уровень лактата крови более 2,0 ммоль/л и доза введения норэпинефрина более 1000 нг/кг/мин, зафиксированные непосредственно перед началом эксплантации органов. Суммирование баллов за наличие/отсутствие донорского фактора комплексно оценивает риск отказа от донорского сердца, является быстрым и объективным первичным этапом селекции донора, и в сочетании с инструментальными методами оценки сердца повышает эффективность использования донорского пула на 10,8%.

АНАЛИЗ И СТРАТИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ФАКТОРОВ РИСКА ВЫЖИВАЕМОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ

Ставенчук Т.В.^{1, 2}, Космачева Е.Д.^{1, 2}, Барбухатти К.О.^{1, 2}, Колодина М.В.¹, Порханов В.А.^{1, 2}

¹ ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Основными направлениями и целями в трансплантологии являются улучшение качества и увеличение продолжительности жизни реципиентов сердечного трансплантата, уменьшение влияния факторов риска на развитие неблагоприятных событий.

Цель работы. Провести сравнительный анализ факторов риска, влияющих на выживаемость в раннем и позднем посттрансплантационном периодах с последующим построением стратификационной таблицы.

Материалы и методы. В ГБУЗ «НИИ ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» проведен ретроспективный анализ 212 реципиентов с 03.2010 г. по 06.2021 г. Наблюдение реципиентов проводили с помощью эндомикардиальной биопсии, коронароангиографии, иммунологического исследования, трансторакальной эхокардиографии, электрокардиографии, общего анализа крови, биохимии крови, рентгенографии. Среди факторов риска анализировали пол, возрастные категории: до 40 лет, 41–50 лет, 51–60 лет, >60 лет, диагноз до трансплантации сердца (ТС), статус по UNOS, суммарно выявленные донорспецифические и неспецифические ранние и поздние посттрансплантационные антитела к комплексу HLA, эпизоды клеточного или гуморального отторжения, болезнь коронарных артерий сердечного трансплантата (БКАТС), выявление цитомегаловирусной инфекции, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, пневмонии, онкологии. Методика стратификации построена на расчетах показателей выживаемости через 3, 7, 10 лет после ТС при условии наличия у пациента того или иного фактора риска или отнесенности к определенной социально-демографической категории. Показатели выживаемости определяли методом Каплан–Майера. Каждый фактор риска рассматривался отдельно. Стратификация факторов риска производилась по квартилям выживаемости. Квартиль <25% – низкая выживаемость; квартиль 25–50% – выживаемость ниже медианного значения, квартиль 50–75% – выше медианного значения, квартиль >75% – высокая выживаемость.

Результаты исследования. Выживаемость реципиентов к 10-му году после ТС – 53%; реципиентов, успешно проживших 1 год после ТС – 62%. Средняя выживаемость от момента наступления ТС – 56,1 ± 39,8 месяцев. Свобода от БКАТС к 10-му году после ТС – 42%. Риск смерти с БКАТС до 40 лет – 80%; 41–50 лет – 62,5%; 51–60 лет – 26,7%; >60 лет – 34,8%. Выживаемость реципиентов с развитием васкулопатии до 3 лет после ТС – 51,9%; после 3 лет от момента ТС – 64,5%. Выживаемость реципиентов с клеточным отторжением в течение 3 лет – 66,3%; 7 лет – 50,3%; 10 лет – 35,5%. Выживаемость реципиентов с гуморальным отторжением в течение 3 лет – 92,7%; 7 лет – 66,4%; 10 лет – 43,8%. Выживаемость реципиентов с онкологией в течение 3 лет – 55%; 7 лет – 39,3%; 10 лет – 39,3%.

Выводы. Согласно результатам стратификации, наибольшим фактором риска является сочетание обоих типов отторжения, в том числе с БКАТС. Наиболее благоприятные прогнозы по уровню выживаемости возможны при наличии ХБП, ГБ и СД. Наличие пневмонии и онкологии оказывают влияние на вероятность смертельного исхода в долгосрочной перспективе. В группу риска также входят лица моложе 40 лет.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА НА СТРУКТУРУ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Сибякина А.А., Золотова Е.Н., Скокова А.И., Боронова В.В.

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

Введение. Наличие в анамнезе сахарного диабета 2-го типа (СД2) у пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца (ТС), является фактором риска развития инфекционных, сердечно-сосудистых, почечных, неврологических и других осложнений как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Применение иммуносупрессивной терапии может привести к прогрессированию СД2 и его осложнений. Кроме того, пациенты с СД2 часто страдают ожирением, которое само по себе является фактором неблагоприятного исхода не только после ТС, но также после других, менее травматичных оперативных вмешательств.

Цель: описать структуру инфекционных и неинфекционных осложнений после ТС у реципиентов с СД2 типа, приведших к летальному исходу.

Материалы и методы. В 2011–2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» была выполнена 891 ТС, из них у 80 реципиентов сердца был предтрансплантационный СД2. В исследовании приняли участие 663 пациента, составляющие 2 группы: 80 пациентов с предтрансплантационным СД2 и 583 пациента – без предтрансплантационного СД2.

Результаты. Среди причин госпитальной летальности выделяли полиорганную недостаточность, не связанную с развитием первичной дисфункции трансплантата (группа с СД2 – 4 (57,1%), группа без СД2 – 20 (40,8%), полиорганную недостаточность, развившуюся на фоне первичной недостаточности функции трансплантата (группа с СД2 – 2 (28,6%), группа без СД2 – 13 (26,5%), острый криз отторжения (группа с СД2 – 1 (14,3%), группа без СД2 – 10 (20,4%), другие причины (группа с СД2 – 0, группа без СД2 – 5 (10,2%), $p > 0,05$. Среди причин отдаленной летальности выделяли инфекционные осложнения (группа с СД2 – 5 (38,5%), группа без СД2 – 16 (17%), отторжение (группа с СД2 – 3 (23,1%), группа без СД2 – 22 (23,4%), болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (группа с СД2 – 2 (15,4%), группа без СД2 – 18 (19,1%), внезапная смерть (группа с СД2 – 1 (7,6%), группа без СД2 – 22 (23,4%), онкология (группа с СД2 – 0, группа без СД2 – 6 (6,4%), причина неизвестна (группа с СД2 – 2 (15,4%), группа без СД2 – 10 (10,7%), $p > 0,05$.

Выводы. В группе с дотрансплантационным СД2 типа среди причин отдаленной летальности значительно преобладали инфекционные осложнения (больше в 2,3 раза) ($p > 0,05$), в группе без дотрансплантационного СД2 значительно преобладала внезапная смерть (больше в 3,1).

ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРВИЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Хатуцкий В.М., Епремян А.С., Скокова А.И., Боронова В.В.

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

Введение. В условиях дефицита донорских органов на протяжении последних десятилетий использование сердец от доноров с расширенными критериями остается реальным путем повышения доступности трансплантации сердца (ТС), в том числе и у пациентов, нуждающихся в ее неотложном выполнении и/или имеющих прогнозируемую худшую раннюю и отдаленную посттрансплантационную выживаемость.

Цель исследования: изучение факторов риска развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей механической поддержки кровообращения (МПК) методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (пВА ЭКМО), и отдаленной выживаемости у реципиентов при ТС от доноров с расширенными критериями.

Материалы и методы. В исследование были включены 887 реципиентов, которым была выполнена ТС в период 01.2011–12.2018 гг. У 560 (63,1%) реципиентов (481 мужчина и 79 женщин, возраст 50,0 (40,0–58,0) лет) ТС выполнили от доноров с расширенными критериями, из которых 180 (32,1%) имели показания для неотложной ТС, включая 158 (28,2%) с предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения (МПК) методом периферической ВАЭКМО.

Критериями расширенного донорства сердца являлись: возраст старше 50 лет ($n = 291$ (32,8%)), гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) $>1,5$ см ($n = 209$ (23,5%)), прижизненный (трансмиссивный) атеросклероз коронарных артерий ($n = 178$ (20,0%)), высокая вазопрессорная/инотропная поддержка ($n = 97$ (10,9%)), систолическая дисфункция ЛЖ с его фракцией выброса (ФВ) $<50\%$ ($n = 84$ (9,5%)), ишемия трансплантата >5 часов ($n = 41$ (4,6%)), перенесенная сердечно-легочная реанимация ($n = 31$ (3,5%)) и др. ($n = 23$ (2,6%)).

Результаты. Методом унивариабельной логистической регрессии было выявлено, что только длительность ишемии более 5 ч явилась достоверным предиктором развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей применения МПК (1,396 (0,686–2,841), $p = 0,002$).

Методом однофакторного и многофакторного множественного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития ранней дисфункции сердечного трансплантата установлено, что достоверным фактором риска был возраст донора старше 50 лет (1,03 (1,02–1,04), $p > 0,000$).

За период наблюдения общая (ранняя ($n = 62$) и отдаленная ($n = 113$)) летальность составила 31,3% (175 из 560 реципиентов). При сравнительном анализе не было выявлено достоверного различия в одно-, трех- и пятилетней выживаемости реципиентов, которым трансплантация сердца была выполнена от доноров с расширенными критериями ($p = 0,520$).

Заключение. Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями позволяет увеличить количество выполняемых ТС, при этом основными факторами риска ранней дисфункции сердечного трансплантата являются длительность ишемии более 5 ч и возраст донора старше 50 лет. Результативность ТС от доноров с расширенными критериями сопоставима с результатами ТС от доноров со стандартными критериями.

ТРАНСКАТЕТЕРНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Саховский С.А., Изотов Д.А., Рядовой И.Г., Круглый Л.Б., Миронков Б.Л.

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

Введение. Трансплантация сердца (ТС) не влияет на течение атеросклероза как системного заболевания сердечно-сосудистой системы и риски развития осложнений, обусловленных его прогрессированием, у реципиентов сердца остаются высокими. Данная проблема представлена единичными публикациями. Описаны случаи коррекции аортальных стенозов в отдаленные сроки (от 7 до 24 лет) после выполнения ТС. Пропорционально росту количества трансплантаций в популяции происходит закономерное увеличение числа структурных заболеваний сердца у реципиентов различных органов.

Материалы и методы. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» находятся под наблюдением более 1000 пациентов, которым по причине хронической сердечной недостаточности ишемического генеза была выполнена ТС. Регулярно они проходят эхокардиографические и ангиографические обследования.

Результаты. В трех случаях было выявлено формирование и прогрессирование стеноза аортального клапана (АК). В двух из них (мужчины 53 и 63 лет с ХСН ишемического генеза до ТС) протезирование АК было выполнено в течение двух – трех лет после ТС, когда сформировался аортальный стеноз с пиковым градиентом 78 и 92 мм рт. ст. соответственно. У третьего реципиента (женщина 52 лет) донорское сердце имело двустворчатый клапан и аортальный стеноз с градиентом 74,0 мм рт. ст., который сформировался через 12 лет после ТС. Во всех случаях выполнено эндоваскулярное протезирование АК. У пациента 63 лет использован протез Core Valve диаметром 29 мм, у остальных – Evolute R 26. Постоперационный период протекал без осложнений. Продолжается наблюдение, функция протезов не нарушена. По данным Эхо-КГ систолический градиент не превышает 15 мм рт. ст, регургитация 0–1 степени. Следует обратить внимание на тот факт, что в доступных публикациях указывается на то, что аортальный стеноз чаще формируется на двустворчатом клапане. В двух случаях скорого прогрессирования аортального стеноза важным, вероятно, является то обстоятельство, что ТС была выполнена по причине хронической сердечной недостаточности ишемического генеза, то есть данное осложнение связано с прогрессированием атеросклеротического процесса в организме реципиента. При этом выполнение хирургической коррекции порока у реципиентов сердца сопряжено с высокими рисками интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. Транскатетерные технологии представляются в данных обстоятельствах предпочтительными, поскольку являются значительно менее травматичными и сопряжены с меньшими рисками осложнений.

Заключение. Транскатетерное протезирование аортального клапана может рассматриваться как безопасный и эффективный метод коррекции структурной патологии трансплантата сердца.

КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

Саховский С.А., Изотов Д.А., Гончарова А.Ю., Колоскова Н.Н., МIRONKов Б.Л.

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

Введение. В реальной практике оценка состояния коронарных артерий трансплантата является сложной проблемой. Вместе с тем вынужденное расширение критериев отбора является решением проблемы дефицита донорских органов, что 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.

Целью исследования являлась оценка частоты встречаемости и выраженности 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 $46,92 \pm 0,5$ лет). Статус реципиентов в соответствии с критериями UNOS: UNOS 1A – 217 человек, UNOS 1B – 89 человек, UNOS 2 – 212 человек. В анализ включали следующие критерии состояния донора: пол, возраст, причина смерти мозга.

Результаты. У 166 пациентов по данным ангиографии были выявлены признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, в 65 случаях поражение определяли гемодинамически значимым и выполняли чрескожное коронарное вмешательство (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 и в группе сравнения – $41 \pm 0,6$ значимо различался ($p = 0,0005$). 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.

* ТАКАТ – трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий трансплантата.

ВЛИЯНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ НА ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Гончарова А.Ю.¹, Колоскова Н.Н.¹, Сайфуллина Н.Н.¹, Круглый Л.Б.¹, Миронков Б.Л.¹, Саховский С.А.¹, Шевченко А.О.¹⁻³

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

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

В настоящее время в связи с развитием методов диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности, усовершенствованным прогнозированием продолжительности жизни возрастает потребность в донорских органах при развитии терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. В ряде случаев донорский орган может иметь атеросклеротическое поражение коронарных артерий, в связи с чем может потребоваться выполнение в раннем послеоперационном периоде чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА). Васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца является важной проблемой современной трансплантологии, приводящей к дисфункции сердечного трансплантата и влияющей на развитие нежелательных событий у реципиентов сердца.

Цель исследования: оценка влияния первичной ЧТКА на отдаленный прогноз у реципиентов трансплантированного сердца.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты, которым в период с января 2013 года по декабрь 2016 года была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» и пережившие 30 дней после оперативного вмешательства. Всего в исследование был включен 341 пациент с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности в возрасте от 12 до 68 лет ($55 \pm 13,0$ лет), из них 52 (15,2%) женщины и 288 (84,8%) мужчин. Включенным в исследование пациентам выполнялась первичная коронароангиография (КАГ) преимущественно в первую неделю после оперативного вмешательства (медиана – 4 дня; 3–25 дней), при необходимости выполнялась ЧТКА. Контрольные КАГ выполнялись через $441 \pm 182,06$ дней и $1072 \pm 342,2$ дня.

Результаты. В 253 случаях данных за стенотическое поражение коронарных артерий выявлено не было. У 88 пациентов по данным коронароангиографии были выявлены признаки трансмиссивного атеросклероза, в 59 случаях поражение было гемодинамически значимым и 26 пациентам была выполнена ЧТКА в раннем послеоперационном периоде. Все пациенты не имели существенных достоверных различий ($p > 0,05$), однако, в группе пациентов с гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий с последующей ЧТКА доноры были старше ($55 \pm 7,3$ года). Контрольные коронароангиографические исследования спустя $441 \pm 182,06$ дней показали, что в 75% случаев у пациентов после выполненной первичной ЧТКА развивалась васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца различной степени выраженности, в 5% случаев возникла необходимость выполнения повторной ЧТКА. При этом в группе без стенотического поражения коронарных артерий развитие васкулопатии коронарных артерий трансплантата было выявлено лишь в 14,3%, в 6% была выполнена ЧТКА; в группе со стенотическим поражением коронарных артерий без выполнения первичной ЧТКА в 66% случаев было отмечено прогрессирование васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца и в 21,3% случаев потребовалось выполнение ЧТКА. При выполнении коронароангиографического исследования через $1072 \pm 342,2$ дня выявлено, что в группе первичной ЧТКА в 68% процентах случаев выявля-

но стенотическое поражение коронарных артерий, в 27,3% потребовалось выполнение повторной ЧТКА, в группе без первичного стенотического поражения коронарных артерий – 22,3% (12,5% ЧТКА). В группе с первичным стенотическим поражением коронарных артерий в 56,5% случаев отмечено прогрессирование стенотического поражения коронарных артерий, которое в 24% случаев потребовало выполнение ЧТКА. При сравнении кривых выживаемости в разных подгруппах пациентов было выявлено, что выживаемость в группе с первичной ЧТКА значительно ниже ($\log\text{-rank} < 0,05\%$).

Заключение. Выполнение первичной ЧТКА у пациентов в раннем послеоперационном периоде улучшает отдаленный прогноз у реципиентов трансплантированного сердца. Также отмечено отсутствие статистически значимых различий в прогрессировании васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца в группах пациентов с первичной ЧТКА и без таковой.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА И АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: ОПЫТ НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА

*Степанов С.С.¹, Гребенник В.К.¹, Маричев А.О.¹, Симоненко М.А.¹, Федотов П.А.¹,
Сазонова Ю.В.¹, Морозов Н.Е.¹, Логинов И.В.², Карпенко М.А.¹, Николаев Г.В.¹,
Гордеев М.Л.¹*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

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

Введение. Несмотря на значительный прогресс в трансплантологии главной проблемой остается нехватка донорских органов. Доступность механической поддержки кровообращения ограничена и связана с высокой трудоемкостью. В отечественной литературе отсутствуют сообщения о проведении симультанной трансплантации сердца (ТС) и аортокоронарного шунтирования (АКШ). Вместе с тем выполнение подобных операций помогает снизить летальность в листе ожидания (ЛО) и увеличить число ТС.

Цель. Оценить первый опыт симультанных операций ТС и АКШ в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Материалы и методы. Исследование включало 10 реципиентов, перенесших симультанную операцию – ТС и АКШ: 8 мужчин, 2 женщины; медиана возраста – 46 лет (от 10 до 64 лет). Ишемический генез ХСН был у 7 больных и некоронарогенный – у 3: 2 – гипертрофическая кардиомиопатия, 1 – аномалия Эбштейна. Медиана ФВ ЛЖ составила 19% (от 15 до 33%). Результаты катетеризации правых отделов сердца: медиана ДЛА систолического – 39 мм рт. ст. (от 26 до 76 мм рт. ст.), медиана ДЛА среднего – 27 мм рт. ст. (от 15 до 49 мм рт. ст.), медиана ЛСС – 2,4 ед. Вуда (от 0,7 до 5,4 ед. Вуда). Легочная гипертензия была диагностирована у 6 (60%) пациентов. Аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в качестве «моста» к ТС был установлен у 2 больных. Средний период нахождения в ЛО составил 122 дня (от 3 до 556 дней). Статус ожидания в ЛО по системе UNOS у 2 пациентов соответствовал классу 1А, у 2 – классу 1В, у 6 – классу 2. Исследование включало оценку состояния доноров сердца, течения раннего и позднего послеоперационного периодов, характера осложнений, выживаемости.

Результаты. Медиана возраста доноров составила 48 лет (от 38 до 58 лет); 7 мужчин, 3 женщины. Все доноры находились на инотропной поддержке: 9 – на однокомпонентной (7 – норадреналином в дозе от 0,02 до 0,45 мкг/кг/мин, 2 – допамином в дозе от 9 до 10 мкг/кг/мин), 1 – на двухкомпонентной (норадреналином в дозе 0,05 мкг/кг/мин и допамином в дозе 3 мкг/кг/мин). По данным ЭХОКГ: медиана ФВ ЛЖ – 61% (от 50 до 66%), медиана КДО – 107 мл (от 74 до 143 мл), медиана толщины МЖП – 12 мм (от 11 до 17 мм). Результаты КАГ выявили однососудистое поражение коронарных артерий у семи доноров и двухсосудистое – у трех. Причины смерти были ОНМК по геморрагическому типу у семи доноров и субарахноидальное кровоизлияние – у трех. Симультанная ТС с АКШ была выполнена с наложением одного шунта 7 реципиентам и двух шунтов – 3. Время ишемии трансплантата составило 160 минут (от 120 до 195 минут), а длительность операции – 387 минут (от 255 до 1130 минут). Периоперационной летальности не было. ИВЛ проводилась от 1 до 15 дней, инотропная поддержка – от 3 до 25 дней. Установка ЭКМО потребовалась двум больным (20%), ВЭКС – четверым (40%). Длительность нахождения в отделении реанимации составила – от 4 до 25 дней. Госпитальная летальность была 30%. Двое реципиентов умерли на 12-й и 20-й день от бактериальной пневмонии, осложненной сепсисом. Причиной смерти другого пациента был Q-инфаркт миокарда левого и правого желудочков с последующим развитием поли-

органной недостаточности, мезентериального тромбоза, тотального некроза толстого кишечника, фибринозно-гнойного перитонита. Годичная выживаемость составила 70%. В течение 1 года после ТС у 2 больных (20%) были диагностированы кризы отторжения аллогraftа, которые были успешно купированы. Через 10 месяцев у одного больного (65 лет) с исходным диагнозом «ИБС на фоне дислипидемии и злоупотребления алкоголем» в посттрансплантационном периоде было выявлено периферическое поражение ПМЖА до 50–60%, 2 шунта к ПКА и ДА функционировали удовлетворительно, без развития стенозов.

Заключение. Первый опыт симультанных операций ТС с АКШ показал отсутствие периоперационной летальности, связанной с операцией. Госпитальная смертность составила 30% и была ассоциирована с развитием дисфункции сердечного трансплантата только у 1 из 10 прооперированных реципиентов. Использование потенциальных доноров сердца с коронарной патологией может быть рассмотрено как операция выбора у отдельных пациентов в ЛО.

ПОДХОДЫ К ВЫПОЛНЕНИЮ АНАСТОМОЗА АОРТ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Захаревич В.М.^{1, 2}, Поццов В.Н.¹, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Закирьянов А.Р.¹, Гольц А.М.¹, Сухачев А.А.¹, Кирьяков К.С.¹, Иванов Д.С.¹, Поздняков О.А.¹

¹ ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

При проведении трансплантации сердца одним из ключевых моментов операции является наложение аортального анастомоза. Данный этап операции во многом определяет безопасность больного и риски развития кровотечений. К настоящему времени единой и универсальной хирургической тактики в различных клинических ситуациях при выполнении ТС не выработано.

Цель сообщения: представить собственный опыт решения проблем, возникающих при наложении аортального анастомоза при трансплантации сердца в различных клинических ситуациях.

Результаты. Наиболее часто встречающейся проблемой является несоответствие диаметров сшиваемых аорт донора и реципиента. Оптимальным способом является морфометрическая адаптация длины окружностей сшиваемых аорт. Определяют аорту с большим диаметром и накладывают на нее зажим перпендикулярно продольной оси сосуда на уровне предполагаемого анастомоза. Измеряют половину длины окружности аорты на уровне наложения зажима. Вдоль зажима отсекают избыток сосуда со стороны его открытого конца. Накладывают зажим на аорту, имеющую меньший диаметр, под углом к ее продольной оси таким образом, чтобы обеспечить длину половины ее окружности, равную измеренной половине длины окружности аорты с большим диаметром. Выполняют косой срез аорты, имеющей меньший диаметр, со стороны ее открытого конца вдоль сосудистого зажима. После чего накладывают анастомоз «конец в конец» между адаптированными концами аорт. Помимо достижения конгруэнтности анастомоза применение данной тактики позволяет профилактировать несостоятельность анастомоза за счет низкой нагрузки шва аорты.

В современную эпоху около 40% трансплантаций сердца осуществляется в условиях вспомогательного кровообращения с высокими сопутствующими рисками коагулопатии. Одним из эффективных предложенных решений является выполнение анастомоза аорт донора и реципиента с малым шагом нитями Пролон 5/0 для осуществления максимально тщательного гемостаза. Другим вариантом дополнительного хирургического гемостаза является выполнение анастомоза аорт с включением в сосудистый шов прокладки из аутоперикарда. Применение сэндвич-технологии позволяет перераспределить нагрузку в анастомозе и дополнительно герметизировать шов.

Также после наложения аортального анастомоза методом выбора разгрузки и герметизации шва при имеющейся диффузной кровоточивости является использование покровных гемостатических материалов на основе кополимерных соединений глюкозы в сочетании с бандажом аорты по всей ее окружности с помощью тефлонового фетра шириной 25–35 мм, обеспечивающим плотное прилегание гемостатического материала непосредственно к линии шва.

Заключение. Данные способы позволяют надежно и безопасно выполнить анастомоз аорт донора и реципиента с достаточной прочностью и герметичностью, что уменьшает интраоперационную кровопотерю.

КОМПЛЕКСНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКОЙ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Захаревич В.М.^{1, 2}, Митиш В.А.^{3, 4, 5}, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Закирьянов А.Р.¹, Иванов Д.С.¹, Гольц А.М.¹, Сухачев А.А.¹, Кирьяков К.С.¹, Поздняков О.А.¹, Захаревич Н.Ю.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения Москвы

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва

⁵ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Глубокая стернальная инфекция после выполнения кардиохирургических вмешательств транс-стернальным доступом является актуальной проблемой во всем мире. Частота встречаемости этого осложнения по различным данным колеблется от 0,5 до 4%. В настоящее время в хирургической практике известны различные методы замещения дефекта тканей передней стенки грудной клетки, формирующегося после хирургического лечения гнойно-некротического очага.

Цель сообщения: представить комплексный подход к лечению глубокой раневой инфекции у пациентов после трансплантации сердца.

Результаты. В декабре 2019 года пациенту Я. с терминальной стадией сердечной недостаточности в исходе ишемической кардиомиопатии выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Послеоперационный период осложнился развитием острой почечной и миокардиальной недостаточности, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии. Спустя 14 суток после выполнения трансплантации сердца в связи с развитием гидроперикарда с компрессией правых отделов сердца было проведено дренирование полости перикарда. На 20-е сутки у пациента был выявлен диастаз кожи и мягких тканей в области средней трети послеоперационного шва. В дальнейшем нагноение раны. По данным проведенной компьютерной томографии выявлен диастаз грудины с наличием остеомалиции на уровне тела, мечевидного отростка грудины и распространением раневого канала в загрудинную клетчатку. Комплексный подход, разработанный в нашем Центре, включал в себя незамедлительную редукцию трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии с исключением микофенолата мофетила, первичную хирургическую обработку раны с последующим использованием системы вакуумной аспирации VIVANO-TEC, плановые замены системы вакуумной аспирации, во время которых выполняли этапную хирургическую обработку раны мягких тканей и грудины, санацию раствором антисептиков с последующим реостеосинтезом грудины и замещением раневого дефекта мягких тканей передней стенки грудной клетки перемещенными кожно-фасциальными лоскутами. Программные перевязки и этапные хирургические обработки на фоне работы системы продолжались на протяжении 89 дней. Добившись полной санации по данным посевов из раны и активного ее гранулирования, был выполнен завершающий этап лечения – пластика дефекта передней грудной стенки перемещенными кожно-фасциальными лоскутами с реостеосинтезом грудины по Robicsek. Спустя 18 дней после операции пациент был выписан из Центра в удовлетворительном состоянии с полностью зажившей раной.

Заключение. Разработанный в нашем Центре комплексный подход к хирургическому лечению глубокой раневой инфекции грудины позволяет успешно справляться с ней у пациентов после трансплантации сердца в условиях иммуносупрессии.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СПИРОНОЛАКТОНА В КОМБИНАЦИИ С ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИЕЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Кван В.С.¹, Колоскова Н.Н.¹, Качанова Ю.А.¹, Маленко В.С.¹, Шевченко А.О.¹⁻³

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

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

Введение. В лечении реципиентов сердца важной задачей является оценить не только эффективность, но и безопасность лекарственных препаратов, назначаемых в сочетании с иммуносупрессивной терапией. В связи с сохраняющейся субклинической хронической сердечной недостаточностью у реципиентов сердца, возникающей в результате фиброза миокарда в результате воздействия различных факторов, становится актуальным вопрос об изучении безопасности назначения групп препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности.

Целью исследования было оценить безопасность применения антагониста минералкортикоидных рецепторов – спиронолактона в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца.

Методы. В настоящем исследовании участвовали все реципиенты сердца, которым в период с января 2013-го по апрель 2016 года была выполнена трансплантация сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». Реципиенты сердца были случайным образом включены в исследуемую группу или группу контроля. Критериями включения являлись выживание в течение 14 дней после трансплантации сердца, отсутствие признаков тяжелой почечной недостаточности, а также отсутствие других противопоказаний к приему спиронолактона. Все реципиенты сердца получали терапию, согласно принятому в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» протоколу; пациентам исследуемой группы дополнительно назначался спиронолактон (доза 12,5–25 мг/сут). Первичной конечной точкой являлись смерть от всех причин и ретрансплантация сердца вне зависимости от причины.

Результаты. Антагонист минералкортикоидных рецепторов спиронолактон назначался реципиентам сердца в дозе 12,5–25 мг в сутки. Исследование было основано на наблюдении двух групп: основная группа, включающая 72 пациента, и группа сравнения, включающая 286 пациентов. Период наблюдения составил $853,9 \pm 559,5$ дня. Результаты анализа показали, что между двумя исследуемыми группами статистически значимых различий не было, что свидетельствовало об однородности сравниваемых групп. Сравнение в группе спиронолактона проводилось между результатами анализов, полученных через 30 суток и через 1 год после трансплантации сердца. Применение спиронолактона в назначаемых дозах достоверно не изменяло уровни калия, креатинина и СКФ, тем самым не приводило к усугублению функции почек. Получены данные о снижении концентрации такролимуса через 1 год после трансплантации по сравнению с концентрацией препарата через 30 дней ($p = 0,00003$). Результат сравнения был обусловлен снижением дозы такролимуса в течение года после операции, согласно клиническим рекомендациям. Также в исследовании проводилось сравнение результатов анализов применения антагониста минералкортикоидных рецепторов у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, почечная недостаточность и сахарный диабет. Анализ показал, что использование спиронолактона не усугубляло течение данных сопутствующих заболеваний.

Заключение. Использование спиронолактона в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца безопасно, что подтверждено результатами лабораторных и инструментальных исследований. Применение данного препарата не влияет на концентрацию такролимуса в крови реципиентов сердца. Антагонист минералкортикоидных рецепторов – спиронолактон не оказывает негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и почечная недостаточность.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНВЕРСИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРА ПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИГНАЛА ЭВЕРОЛИМУСА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Колоскова Н.Н.¹, Качанова Ю.А.¹, Кван В.С.¹, Маленко В.С.¹, Шевченко А.О.¹⁻³

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

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

Введение. Улучшение отдаленного прогноза у реципиентов сердца является важной задачей современной клинической медицины. Ингибиторы пролиферативного сигнала, в частности, эверолимус, замедляет прогрессирование васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца, хронической почечной недостаточности, также конверсия на препараты ингибиторов пролиферативного сигнала позволяет снизить риск прогрессирования онкологических заболеваний на фоне приема иммуносупрессивной терапии. Актуальной является проблема эффективности конверсии с применением ингибиторов пролиферативного сигнала на отдаленную выживаемость.

Цель: исследование выполнено с целью изучить связь приема ингибиторов пролиферативного сигнала с выживаемостью без нежелательных событий у реципиентов сердца.

Материалы и методы. В исследование последовательно включались пациенты, прооперированные за период с января 2013-го по декабрь 2018 года в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им.ак. В.И. Шумакова, у которых после выполненной трансплантации сердца применялся «стандартный» протокол иммуносупрессивной терапии. Возраст пациентов в подгруппах составил $48,4 \pm 16,6$ и $47,3 \pm 12,9$ лет соответственно ($p = 0,76$). Также не было достоверных отличий в среднем времени наблюдения после трансплантации сердца, которое составило $1078,4 \pm 657,3$ дня для реципиентов, у которых была конверсия на ингибиторы m-TOR и $1140,8 \pm 600,7$ дней для пациентов, принимавших стандартную иммуносупрессивную терапию. В исследуемых группах статистически значимых различий по гендерному признаку не отмечалось ($p = 0,8$). Конечными точками исследования считались смерть от всех причин и выполнение ретрансплантации сердца вне зависимости от причины.

Результаты. В исследование было включено 577 пациентов, которым в период с 16 января 2013-го до конца декабря 2018 года была выполнена трансплантация сердца, и пережившие первые 30 дней после трансплантации. Средний период наблюдения составил $1361,6 \pm 36,9$ дней (95% ДИ от 1289,2 до 1434,1 дня). Конверсия на ингибиторы пролиферативного сигнала проводилась в отдаленном периоде после трансплантации сердца (не ранее трех месяцев после перенесенного оперативного вмешательства). Причинами конверсии на ингибиторы пролиферативного сигнала являлись: замедление развития и/или прогрессирования васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца (29 реципиентов сердца), нефропротекция с целью сохранения функции почки (19 реципиентов сердца), снижение риска развития злокачественных новообразований (3 реципиента сердца). В течение периода наблюдения в подгруппе реципиентов на фоне приема эверолимуса не было выявлено нежелательных событий. Среди пациентов подгруппы, получающих иммуносупрессию по «стандартному» протоколу иммуносупрессивной терапии, было выявлено 56 смертей. Основными причинами нежелательных событий среди реципиентов трансплантированного сердца являлись внезапная сердечная смерть (6,2%) и поздняя дисфункция сердечного трансплантата (3,9%). Двадцати одному пациенту (3,6% от общего числа реципиентов) выполнена ретрансплантация сердца в связи с развитием необратимой дисфункции трансплантата, сопровождающейся значимыми нарушениями гемодинамики.

Заключение. У реципиентов сердца комбинация такролимуса с ингибитором пролиферативного сигнала эверолимусом сопровождалась улучшением выживаемости без нежелательных событий.

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ФИБРОЗУ МИОКАРДА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА СВЯЗАНА С ПОЛИМОРФИЗМОМ RS1800470 ГЕНА TGFB1

*Гичкун О.Е.^{1, 2}, Шевченко О.П.^{1, 2}, Курабекова Р.М.¹, Можейко Н.П.¹,
Олефиренко Г.А.¹, Колоскова Н.Н.¹, Шевченко А.О.¹⁻³*

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

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

Фиброз миокарда – один из факторов, оказывающих негативное влияние на отдаленный прогноз после трансплантации сердца. Его развитие чаще всего сопровождается нарушением структуры и функции сердечного трансплантата у реципиентов. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ – плеiotропный цитокин, участвующий в формировании фиброза. Однонуклеотидные полиморфизмы в регуляторных участках гена TGFB1 влияют на уровень экспрессии, и соответственно, опосредуют различные биологические эффекты кодируемого белка.

Цель: охарактеризовать полиморфизмы rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена TGFB1 и их взаимосвязь с фиброзом миокарда у реципиентов сердца.

Материалы и методы. Обследовано 110 реципиентов сердца, среди них мужчин – 99 (84%); средний возраст реципиентов составил 44 ± 14 (от 16 до 70) лет. Полиморфизмы rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена TGFB1 определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (зонды TaqMan). Фиброз миокарда трансплантата верифицировали по результатам эндомиокардиальной биопсии; тонкие срезы ткани эндомиокарда окрашивали трихромом по Массону.

Результаты. У 49 реципиентов сердца с верифицированным фиброзом наблюдалось следующее распределение исследуемых полиморфизмов: rs1800469 – 11% гомозигот AA, 35% гетерозигот AG и 54% гомозигот GG; rs1800470 – 98% гомозигот AA, 2% гетерозигот AG и 0% гомозигот GG; rs1800471 – 0% гомозигот GG, 2% гетерозигот GC и 98% гомозигот CC. У реципиентов сердца без фиброза: rs1800469 – 25% гомозигот AA, 46% гетерозигот AG и 29% гомозигот GG; rs1800470 – 82% гомозигот AA, 11% гетерозигот AG и 7% гомозигот GG; rs1800471 – 100% гомозигот CC.

Не было выявлено различий в распределении генотипов и аллелей полиморфизмов rs1800469, rs1800471 гена TGFB1 у реципиентов с фиброзом и без такового.

У реципиентов сердца с генотипом AA полиморфизма rs1800470 гена TGFB1 фиброз миокарда выявлялся чаще, нежели у носителей аллеля G (ОШ = 10,4, 95% ДИ: 1,152–94,538, $p = 0,013$).

Заключение. Наличие генотипа AA rs1800470 гена TGFB1 у реципиентов сердца может быть связано с предрасположенностью к формированию фиброза миокарда трансплантата.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации ИШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.

ПОЛИМОРФИЗМЫ RS1800469, RS1800471 ГЕНА TGFB1 ВЫЯВЛЕНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Гичкун О.Е.^{1, 2}, Шевченко О.П.^{1, 2}, Курабекова Р.М.¹, Можейко Н.П.¹, Макарова Л.В.¹, Колоскова Н.Н.¹, Шевченко А.О.¹⁻³

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

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

Хронические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной смертности во многих странах мира. Генетические механизмы, лежащие в основе патогенеза ССЗ, до конца не ясны. Показано, что трансформирующий фактор роста $\beta 1$ регулирует продукцию внутриклеточного матрикса, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, нарушает деление и миграцию эндотелиальных клеток, что может способствовать развитию ишемической болезни сердца.

Цель: исследовать взаимосвязь полиморфизмов rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена TGFB1 с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в терминальной стадии. У 57 пациентов – дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 53 – ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди них мужчин – 99 (84%); средний возраст реципиентов составил 44 ± 14 (от 16 до 70) лет. Группу сравнения составили 43 здоровых индивида, не отличающиеся по полу и возрасту. Полиморфизмы rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена TGFB1 определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (зонды TaqMan).

Результаты. У пациентов с ХСН частота встречаемости исследуемых генотипов составила: rs1800469 – 20% гомозигот AA, 38% гетерозигот AG и 42% гомозигот GG; rs1800470 – 83% гомозигот AA, 13% гетерозигот AG и 4% гомозигот GG; rs1800471 – 3% гомозигот GG, 13% гетерозигот GC и 84% гомозигот CC. В группе сравнения распределение было следующим: rs1800469 – 14% гомозигот AA, 37% гетерозигот AG и 49% гомозигот GG; rs1800470 – 95% гомозигот AA, 5% гетерозигот AG и 0% гомозигот GG; rs1800471 – 0% гомозигот GG, 3% гетерозигот GC и 97% гомозигот CC. Равновесие Харди–Вайнберга для всех трех полиморфизмов у пациентов с ХСН не соблюдалось в отличие от группы сравнения. У пациентов с ХСН реже, чем у здоровых лиц встречались носители генотипа CC ($p = 0,04$, ОШ = 0,15, 95% ДИ: 0,019–1,172) и чаще аллель G ($p = 0,04$, ОШ = 6,65, 95% ДИ: 0,854–51,84) rs1800471 гена TGFB1. При делении исследуемой группы по полу: у мужчин реже встречалось носительство генотипа GG и чаще аллель A (ОШ = 10,6, 95% ДИ: 1,34–85,01, $p = 0,007$) rs1800470 гена TGFB1, чем у женщин.

При сравнительном анализе встречаемости полиморфизмов TGFB1 у пациентов с ИБС и ДКМП выявлено, что у пациентов с ИБС реже встречался генотип GG (ОШ = 2,68, 95% ДИ: 1,061–6,793, $p = 0,035$) и чаще аллель A (ОШ = 0,37, 95% ДИ: 0,148–0,942, $p = 0,035$) полиморфизма rs1800469, чем у пациентов с ДКМП. Были выявлены достоверные обратные корреляции между изучаемыми полиморфизмами rs1800469, rs1800470 ($p = -0,355$, $r = 0,00$) и rs1800470, rs1800471 ($p = -0,261$, $r = 0,006$).

Заключение. Выявлен полиморфизм rs1800471 гена TGFB1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в отличие от здоровых лиц. У пациентов с ИБС чаще встречался полиморфизм rs 1800469 гена TGFB1, чем у пациентов с ДКМП.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.

АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МИКРОРНК miR-27 И miR-339 ПРИ ФИБРОЗЕ МИОКАРДА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Великий Д.А.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}, Шаранченко С.О.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Марченко А.В.¹, Можейко Н.П.¹, Улыбышева А.А.^{1, 3}, Павлов В.С.¹, Колоскова Н.Н.¹, Шевченко А.О.¹⁻³

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

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

Трансплантация сердца (ТС) является радикальным и эффективным способом лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В результате прогрессирования фиброза миокарда трансплантата у реципиентов сердца развивается субклиническая ХСН. Выполнение эндомиокардиальной биопсии с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала позволяет верифицировать патологию, но сопряжено с рисками и ограничениями, характерными для инвазивных вмешательств. Особое внимание уделяется выявлению профиброгенных биологических агентов – биомаркеров, способных быть индикаторами риска негативных событий, связанных с развитием фиброза. В качестве перспективных кандидатов на роль таких биомаркеров выделяют семейство малых некодирующих сигнальных молекул микроРНК.

Цель работы – выявить и оценить диагностическую значимость уровня экспрессии микроРНК и концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с фиброзом миокарда трансплантата.

Материалы и методы. В исследование включено 83 реципиента сердца в возрасте от 16 до 64 лет ($48,4 \pm 13,1$). В плазме венозной крови измеряли уровень экспрессии микроРНК miR-27 и miR-339 методом количественной полимеразной цепной реакции (Serum Plasma, Qiagen, США). В качестве протеомного биомаркера выбран галектин-3, концентрация которого диагностически значима при развитии фиброза миокарда трансплантированного сердца, и измерялась иммуноферментным методом (Human Galectin-3 Platinum ELISA Bender MedSystems GmbH, Austria).

Результаты. Морфологические признаки фиброза миокарда трансплантата верифицированы у 48 реципиентов. У реципиентов сердца с фиброзом миокарда уровни экспрессии miR-27 и miR-339 значимо выше, чем при отсутствии такового ($p = 0,018$ и $p = 0,043$ соответственно). Определены диагностически значимые пороговые величины miR-27 и miR-339 в отношении выявления фиброза миокарда трансплантированного сердца ($-4,33$ отн. ед. и $-5,24$ отн. ед. соответственно). Относительный риск выявления фиброза миокарда трансплантированного сердца у реципиентов с величиной экспрессии miR-27 выше порогового уровня составил $RR = 1,5 \pm 0,157$ [95% ДИ 1,104–2,039], $p = 0,009$; для miR-339 – $RR = 1,31 \pm 0,130$ [95% ДИ 1,018–1,692], $p = 0,036$. При одновременном уровне экспрессии miR-27 и концентрации галектина-3 выше рассчитанных пороговых значений риск развития фиброза миокарда трансплантированного сердца возрастает до $RR = 2,7 \pm 0,456$ [95% ДИ 1,090–6,524], $p = 0,032$; при одновременном превышении пороговых значений miR-339 и галектина-3 риск развития фиброза миокарда трансплантированного сердца возрастает $RR = 2,0 \pm 0,316$ [95% ДИ 1,076–3,717], $p = 0,028$.

Заключение. Повышение уровня экспрессии микроРНК miR-27 и miR-339 в плазме крови реципиентов сердца связано с наличием фибротических изменений миокарда трансплантата. Сочетание молекулярно-генетических и протеомных биомаркеров в одном тесте позволяет повысить его диагностические характеристики в отношении посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА ПРИ ЕГО ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Смоленский А.З., Юдина О.А.

Республиканский клинический медицинский центр управления делами Президента Республики Беларусь, Минск

В структуре направительных клинических диагнозов, явившихся поводом для трансплантации сердца (ТС), 95,2% (299/314) случаев составили кардиомиопатии (КМП): дилатационная КМП (ДКМП) – 56,1% (176/314) случаев, КМП со специфическими морфологическими чертами (ишемическая КМП (ИКМП), постмиокардитическая (ПКМП), уремиическая, гипертрофическая (ГКМП), аритмогенная, дисгормональная, токсическая, порталная и рестриктивная КМП) – 39,2% (123/314). В 2 случаях новообразования сердца (0,6%) не были верифицированы перед ТС. Средний возраст пациентов с ДКМП составил $43,3 \pm 13,4$ года, с ИКМП – $54,8 \pm 7,5$ года, с ПМКС – $36,9 \pm 14,5$ года. Различия по возрасту между всеми тремя категориями пациентов были статистически значимыми ($p = 0,02$, $p = 0,02$, $p = 0,03$).

После морфологического исследования (МИ) спектр патологии претерпел изменения как в сторону увеличения количества нозологий, так и в сторону изменения их соотношения. Направительный диагноз ДКМП был подтвержден морфологически лишь в 73,9% (130/176) случаев, в 26,1% (46/176) случаев были выявлены ПКМП, ИКМП, ревматизм (ХРБС), гигантоклеточный (ГМК) и лимфоцитарный (ЛМК) миокардит, саркоидоз и кальциноз аортального клапана (КАК). Направительный диагноз ИКМП был подтвержден морфологически только в 73,5% (75/102) случаев, в 26,5% (27/102) случаев были выявлены ДКМП, ПКМП, ЛМК, КАК, ХРБС и ГМК.

Гистогенез новообразований сердца был установлен при МИ: лейомиома и диффузная В-крупноклеточная лимфома. Направительный диагноз ХРБС был подтвержден морфологически в 85,7% (6/7) случаев, в 24,3% (1/7) случаев был выявлен КАК. В одном из 2 случаев врожденного порока сердца после МИ была выявлена ДКМП, в одном из 2 случаев ГКМП была выявлена ПКМП. После МИ клинические диагнозы некомпактный миокард, рестриктивная КМП и ЛМК были сняты и заменены на ДКМП, ПМКС и ПМКС, соответственно. Остальные направительные диагнозы морфологически подтвердились. До ТС клинически не были распознаны такие нозологические формы, как ГМК, ЛМК, КАК, изолированный саркоидоз сердца. Также нераспознанными до ТС можно считать новообразования сердца с неустановленным гистогенезом, для верификации которых не выполняли биопсию.

Таким образом, после МИ частота ДКМП статистически значимо снизилась с 56,1% (176/314) до 45,2% (142/314) ($p = 0,002$); частота ИКМП значимо снизилась с 32,5% (102/314) до 25,5% (80/314) ($p = 0,004$). Частота ПМКС, напротив, значимо возросла с 3,8% (12/314) до 18,5% (58/314) ($p = 0,005$). Частота ХРБС возросла с 2,2% (7/314) до 2,9% (9/314) без статистической значимости ($p = 0,2$).

На дооперационном этапе 88,9% (279/314) клинических показаний к ТС были представлены невоспалительными КМП – ДКМП, ИКМП и ЛМК, доля остальных заболеваний составила 11,1% (35/314) случаев, в том числе доля воспалительных КМП составила 6,4% (20/314) случаев. После МИ частота воспалительных КМП возросла с 6,4% (20/314) до 24,5% (77/314) случаев, то есть в 3,9 раза, а частота ПМКС – с 3,8% (12/314) до 18,5% (58/314) случаев, то есть в 4,8 раза. Общая частота расхождения дооперационных клинических диагнозов и послеоперационных морфологических диагнозов составила 25,8% (81/314).

РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ПЕРФУЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ермолаев П.А., Храмых Т.П.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

Актуальность. Ключевым фактором, сдерживающим дальнейшее развитие клинической трансплантологии, является дефицит донорских органов оптимального качества. Возможными путями преодоления дефицита донорских органов, в частности сердца, являются расширение критериев пригодности донорских органов к трансплантации, а также увеличение срока гарантированного сохранения жизнеспособности трансплантатов сердца, который при консервации по общепринятой методике ограничен 4–6 часами. В качестве перспективного подхода в литературе рассматривается применение метода газовой перфузии (персуфляции) донорского сердца, находящегося в охлажденном консервирующем растворе. Однако остается открытым целый ряд вопросов, касающихся технического обеспечения и оптимальных параметров пролонгированной газовой перфузии донорского сердца.

Цель: разработать оригинальное устройство для проведения пролонгированной газовой перфузии донорского сердца и испытать его в эксперименте.

Материал и методы. Нами предлагается следующий вариант устройства для проведения пролонгированной газовой перфузии донорского сердца (патент на изобретение RU 2741219 C1 от 18.06.2020). Устройство содержит контейнер-термостат, термодатчик, термоохлаждающий агрегат, вентилятор, процессор, резервуар для донорского сердца, аккумуляторы холода, аортальную канюлю, увлажнитель с ротаметром, редуктор давления, два манометра, газовый баллон, соединительные магистрали, источник автономного электропитания.

Результаты. Стеновые испытания устройства были проведены в эксперименте на 56 беспородных крысах. Под наркозом после торакотомии и кардиоплегии извлекали сердце, помещали его в резервуар устройства, заполненный охлажденным консервирующим раствором, канюлировали аорту, через канюлю осуществляли непрерывную перфузию сердца увлажненным кислородом под постоянным давлением 35 мм рт. ст. с объемной скоростью 3 мл/мин в течение 24 часов.

Заключение. Предварительные данные, полученные в экспериментах на беспородных крысах, свидетельствуют, что разработанное устройство обеспечивает гарантированную противоишемическую защиту донорского сердца экспериментальных животных методом газовой перфузии на срок до 24 часов.

3.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЛЕГКИХ

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ

Готье С.В.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Пашков И.В.¹, Яковлева В.Б.¹, Шигаев Е.Ф.¹, Олешкевич Д.О.¹, Латыпов Р.А.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Хроническое инфицирование (ХИ) дыхательных путей бактериями рода *Burkholderia* *Seraciac* *Complex* (ВСС) у пациентов с муковисцидозом является общепризнанным фактором риска осложненного течения и неблагоприятных исходов после трансплантации легких (ТЛ). По данным отдельных публикаций, 6-месячная послеоперационная летальность составляет до 33% (Aris R.M. et al., 2001). В отдельных трансплантационных центрах ХИ ВСС по-прежнему рассматривается в качестве противопоказания к ТЛ. Учитывая, что распространенность ХИ ВСС, приводящего к быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности в популяции пациентов с МВ, по разным оценкам, составляет от 2% до 8%, то ТЛ у данной категории больных представляет собой актуальную, но чрезвычайно сложную задачу.

Цель исследования. Оценить результаты ТЛ у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием ВСС.

Материалы и методы. В период с июня 2014-го по июнь 2021 года в НМИЦ ТИО выполнено 10 трансплантаций легких от посмертного донора пациентам с МВ, имевшим в анамнезе ХИ ВСС, что составляет 35% от общего количества пациентов с МВ. Средний возраст реципиентов составил $26 \pm 5,6$ лет. Распределение по полу: 7 пациентов мужского пола и 3 – женского. Средний индекс массы тела (ИМТ) в исследованной группе составил $17 \pm 1,3$ кг/м². В 6 наблюдениях двусторонняя последовательная трансплантация легких выполнена в условиях бивентрикулярного обхода, дополненного экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО).

Результаты. Госпитальная летальность в изученной группе пациентов составила 30%. Инфекционные осложнения вследствие персистирующей ВСС привели к гибели пациентов в сроки 63 ± 43 дня. Важной характеристикой данных пациентов является исходно низкий нутритивный статус (ИМТ $15 \pm 0,9$ кг/м²). В отдаленные сроки 1 пациент скончался в результате двусторонней пневмонии, 6 пациентов, находящихся под наблюдением в сроки 1205 ± 708 суток, демонстрируют удовлетворительные показатели функции внешнего дыхания: ОФВ1 = $87 \pm 22\%$, фЖЕЛ = $97 \pm 13\%$ от должного. В 2 наблюдениях в отдаленные сроки после трансплантации имел место транзиторный высев ВСС из мокроты без значимых клинических проявлений.

Заключение. Результаты ТЛ у пациентов с МВ и ХИ дыхательных путей ВСС зависят от реабилитационного потенциала, уровень которого определяется, в том числе, и индексом массы тела реципиента. Строгое соблюдение критериев отбора претендентов на трансплантацию легких (ИМТ > 15 кг/м²) является необходимым условием проведения ТЛ у данной категории пациентов.

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Готье С.В.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Пашков И.В.¹, Попцов В.Н.¹, Олешкевич Д.О.¹, Латыпов Р.А.¹, Никулин А.В.¹, Шигаев Е.Ф.¹, Яковлева В.Б.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Согласно регистру международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for heart and lung transplantation – ISHLT), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является основным показанием к трансплантации легких (ТЛ) в популяции. Респиенты донорских легких составляют наибольшее количество среди всех нозологий, обуславливающих показания к ТЛ.

Цель исследования. Продемонстрировать результаты трансплантации легких пациентам с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. За период с июня 2014-го по июнь 2021 года в НМИЦ ТИО выполнено 15 трансплантаций легких от посмертного донора пациентам с ХОБЛ, что составляет 18% от общего количества прооперированных больных. Средний возраст реципиентов составил $47 \pm 12,8$ года. В подавляющем большинстве случаев ($n = 14$) изученная группа пациентов была представлена пациентами мужского пола. Показания к трансплантации легких определялись на основании консенсуса ISHLT (Weill D. et al 2014). Период ожидания донорского органа составил $7,8 \pm 6,8$ месяцев. Выполнена однологичная трансплантация 3 пациентам, в остальных наблюдениях предпринята двусторонняя последовательная трансплантация легких. В 6 случаях трансплантация выполнена в условиях бивентрикулярного обхода сердца, дополненного экстракорпоральной мембранной оксигенацией. Средняя продолжительность госпитализации в данной группе пациентов составила 26 ± 12 дней.

Результаты. По состоянию на июнь 2021 года под наблюдением находится 13 реципиентов донорских легких, оперированных по поводу ХОБЛ. Три пациента из наблюдаемых перенесли новую коронавирусную инфекцию без клинически значимых последствий и снижения функции трансплантированных легких. Госпитальная летальность составила 20%. Два пациента скончались от осложненного течения послеоперационного периода на 14-е и 27-е сутки. В 1 случае имела место острая сердечная недостаточность, приведшая к гибели больного на 3-и сутки после операции (рис.).

Заключение. Пациенты с ХОБЛ, включенные в лист ожидания, согласно критериям консенсуса ISHLT по отбору претендентов на трансплантацию легких, благополучно перенесшие ТЛ и ранний послеоперационный период в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, характеризуются высокими показателями долгосрочной выживаемости.

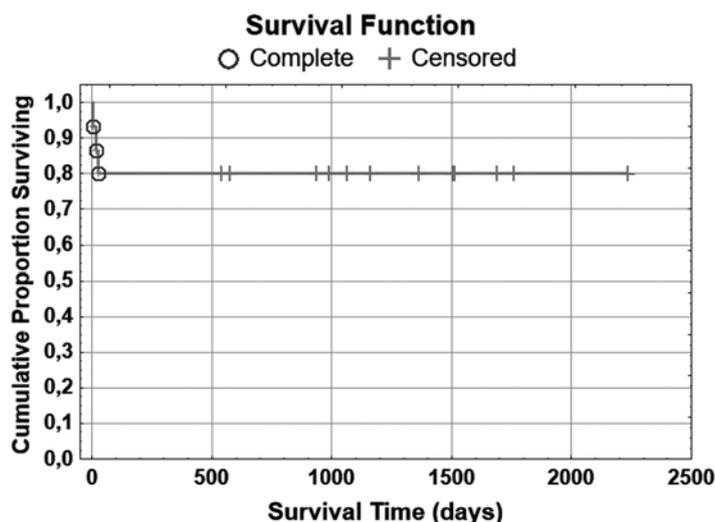


Рис. Кумулятивная выживаемость реципиентов донорских легких, оперированных по поводу ХОБЛ

БИЛАТЕРАЛЬНАЯ АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Качук М.В., Шарипов Ш.З., Ерохов В.В., Котов Е.В., Гривачевский С.А., Головинский С.В., Войтко Т.А., Щерба А.Е., Руммо О.О.

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

Введение. Муковисцидоз – системное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора транспорта электролитов и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжелыми прогрессирующими нарушениями функции легких.

Цель. Демонстрация успешного опыта внедрения в Республике Беларусь билатеральной трансплантации легких в лечении муковисцидоза.

Материал и методы. Пациентка М., 25 лет, поступила в торакальное отделение с жалобами на одышку в покое, непереносимость минимальных физических нагрузок, общую слабость, дефицит массы тела в состоянии средней степени тяжести. При обследовании: ФЖЕЛ – 30%, ОФВ1 – 18%; рО₂ артериальной крови – 45,4 мм рт. ст., р_аСО₂ – 36,8 мм рт. ст.; SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом – 63%, тест 6-минутной ходьбы – 70 метров.

По результатам обследования установлен клинический диагноз: муковисцидоз, смешанная (легочно-кишечная) форма, тяжелое течение; хронический непрерывно рецидивирующий бронхолегочный процесс в виде деформирующего бронхита, бронхоэктазов, выраженного диффузного пневмофиброза, эмфиземы с частыми обострениями, синдромом бронхиальной обструкции с хроническим выделением мультирезистентных возбудителей. Состояние после двусторонней верхней лобэктомии (1998 г.) по поводу бронхоэктазов, ДН 2. Хроническая экзокринная панкреатическая недостаточность тяжелой степени, компенсированная приемом ферментных препаратов и эндокринной недостаточностью с формированием сахарного диабета специфического типа, состояние клинико-метаболической компенсации. Пациентка включена в лист ожидания трансплантации легких в июне 2016 г. В связи с ухудшением состояния с августа 2017 г. находилась на стационарном лечении в торакальном отделении. В декабре 2017 г. выполнена билатеральная аллотрансплантация легких.

Результаты и обсуждение. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Искусственная вентиляция легких после операции продолжалась 3 часа. Протокольная биопсия легкого, выполненная после операции, не выявила признаков отторжения трансплантата. Реабилитация проводилась на базе торакального отделения. К моменту выписки на 22-й день пациентка в тесте 6-минутной ходьбы преодолевала 470 метров с ЧСС до 70 уд./мин и SpO₂ 96–97%. По результатам контрольного обследования спустя 8 месяцев констатировано штатное течение отдаленного послеоперационного периода. Пациентка ведет активный образ жизни, занимается спортом.

Выводы. В настоящее время в Республике Беларусь пациентам с муковисцидозом доступен метод радикального хирургического лечения поражения органов дыхания – трансплантация легких. С декабря 2017 года по май 2021 года выполнено 10 билатеральных аллотрансплантаций легких пациентам с диагнозом «муковисцидоз».

LUNG TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC PATIENTS UNDER TWELVE YEARS OF AGE: A 16-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE

Iablonskii P.^{1, 2}, Carlens J.³, Mueller J.³, Aburahma K.¹, Niehaus A.¹, Franz M.¹, Floethmann K.¹, Optenhoefel J.¹, Tudorache I.⁵, Koeditz H.⁶, Jack T.⁷, Hansmann G.⁷, Kuehn C.¹, Horke A.¹, Hansen G.^{3, 8}, Haverich A.^{1, 8}, Warnecke G.^{4, 8}, Avsar M.¹, Salman J.^{1, 8}, Bobylev D.¹, Ius F.^{1, 8}, Schwert N.^{3, 8}

¹ Department of Cardiothoracic, Transplant and Vascular Surgery, Hannover Medical School, Hannover, Germany

² Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

³ Department of Pediatric Pneumology Allergology and Neonatology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁴ Department of Cardiac Surgery, Heidelberg Medical School, Heidelberg, Germany

⁵ Department of Cardiac Surgery, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

⁶ Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁷ Department of Pediatric Cardiology and Critical Care Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁸ Biomedical research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany

Objective. Pediatric lung transplantation poses unique management challenges. Experience regarding indications and outcome is scarce, especially in younger children. The primary aim of this study was to investigate outcome after first lung transplantation in children <12 years of age in comparison to older children.

Methods. Records of children <18 years who underwent first lung transplantation between 01/2005 and 01/2021 were retrospectively reviewed, and compared between children <12 years old and ≥12 years old. Median (IQR) follow-up was 51 (23–91) months.

Results. The overall of 117 patients underwent first lung transplantation at our institution, of whom 42 (35.8%) patients were <12 years and 75 (64.2%) ≥12 years old. Compared to older children, children <12 years old were more often transplanted for interstitial lung disease (33.3% vs. 12%, $p = 0.005$) and precapillary pulmonary hypertension (28.6% vs. 12%, $p = 0.025$), and required more often intraoperative cardiopulmonary bypass (31% vs. 14.7%, $p = 0.036$) and postoperative ECMO support (47.6% vs. 13.3%, $p < 0.001$). Postoperatively, younger children required longer ventilation times (78 vs. 18 hours, $p = 0.009$) and longer ICU stay (9.5 vs. 3 days, $p < 0.001$) compared to their older counterparts. Primary graft dysfunction grade 3 at 72 hours (9.5% vs. 9.3%, $p = 0.999$), in-hospital mortality (2.4% vs 6.7%, $p = 0.418$), graft survival (80% vs. 62%, $p = 0.479$) and freedom from chronic lung allograft dysfunction (76% vs. 59%, $p = 0.41$) at 8-year follow-up did not differ between groups.

Conclusion. Lung transplantation in children under 12 years is challenging due to underlying medical conditions and operative complexity. Nevertheless, outcomes are comparable to those in older children.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ФАРМАКО-ХОЛОДОВОЙ ПЕРФУЗИИ ЛЕГОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ЭКСПЛАНТАЦИИ У УМЕРШЕГО ДОНОРА

Садовский Д.Н.¹, Головинский С.В.², Шарипов Ш.З.¹, Качук М.В.¹, Руммо О.О.¹

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

Введение. До настоящего времени не разработана единая методика наиболее эффективной фармако-холодовой перфузии легочного трансплантата при эксплантации у умершего донора.

Цель. Улучшить методику фармако-холодовой перфузии легочного трансплантата при эксплантации у умершего донора.

Материалы и методы. На основе патента Республики Беларусь на полезную модель № 12346 совместно с УП «ФреБор» разработан новый образец изделия медицинского назначения: «Магистраль для перфузии органов при эксплантации у умершего донора СКМ-9Л. Комплект торакальный» (СКМ-9Л). Магистраль позволяет подводить перфузионный раствор в легочную артерию умершего донора под низким давлением, но с высокой объемной скоростью. Для оптимизации экономических условий фармако-холодовой перфузии легочного трансплантата разработана техника последовательного введения в легочную артерию умершего донора охлажденного 9% раствора натрия хлорида (NaCl) в объеме 2000 мл, а затем специализированного низкокалиевого декстрансодержащего (НКДС) раствора для перфузии донорских легких в объеме 3000 мл; дополнительно 1000 мл НКДС раствора использовалось для ретроградной фармако-холодовой перфузии через легочные вены и 2000 мл для транспортировки. Выполнено 11 трансплантаций легких, во всех случаях использовались легочные трансплантаты, изъятые у умершего донора: в 8 операциях по изъятию донорских легких применена новая магистраль СКМ-9Л, в 3 операциях – применена новая методика перфузии – NaCl + НКДС растворы.

Результаты и обсуждение. Новая магистраль СКМ-9Л показала удобство и простоту в использовании, безопасность, надежность, прочность всех соединений. При использовании новой методики перфузии (NaCl + НКДС растворы) было использовано меньшее количество НКДС раствора: 6000 ± 10 мл против 7875 ± 1126 мл ($t = 2,789$; $p < 0,02$). При этом статистически значимых различий по степени ПДЛТ72, общей длительности пребывания реципиентов в ОРИТ и общей длительности их стационарного лечения в группах новой и классической методик фармако-холодовой перфузии легочных трансплантатов не выявлено.

Выводы. Магистраль СКМ-9Л в сочетании с новой методикой фармако-холодовой перфузии легочного трансплантата при изъятии у умершего донора позволяет экономить до 2000 мл дорогостоящего НКДС раствора без компромисса с клинической результативностью трансплантации легких.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕДУКЦИИ ОБЪЕМА ТРАНСПЛАНТАТА ЛЕГКИХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Готье С.В.^{1, 2}, Олешкевич Д.О.¹, Пашков И.В.¹, Шигаев Е.Ф.¹, Лебедев Е.В.¹, Горбунков С.Д.³, Буненков Н.С.³

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Расширение критериев эффективности посмертного донора позволяет решать проблему нехватки донорских легких во всем мире. Одним из вариантов расширения критериев является антропометрическое соответствие донора и реципиента. Возможность использования взрослых посмертных доноров для трансплантации педиатрическому контингенту пациентов или реципиентам с малым объемом грудной клетки реализуется за счет применения методов хирургической адаптации трансплантата легких к плевральной полости реципиента, позволяет значительно увеличить количество трансплантаций легких и уменьшить сроки пребывания в листе ожидания отдельных групп пациентов. Самым распространенным и простым методом адаптации размеров является редукция объема трансплантата.

Цель исследования. Оценить результаты применения редукции объема трансплантата легких и влияние данного метода на течение раннего послеоперационного периода у реципиентов легких.

Материалы и методы. В исследование включено 68 пациентов, перенесших двустороннюю ($n = 62$) и одностороннюю ($n = 6$) трансплантацию легких в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова за период с 2014-го по 2019 г. Из общего числа наблюдений в 34 случаях (50%), по причине антропометрического несоответствия, реципиентам была предпринята редукция объема трансплантата. Данная группа принята исследуемой. В группу контроля включены пациенты ($n = 34$ 50%), которым не выполнялась редукция объема легочного трансплантата. Трансплантация легких во всех случаях выполнялась по классической методике. Редукция объема трансплантата достигалась путем атипичной резекции паренхимы легких, при помощи сшивающе-режущего аппарата. Период наблюдения составил 3 месяца и 1 год после трансплантации.

Результаты. Выживаемость реципиентов в исследуемой и контрольной группе в первые 3 месяца после трансплантации легких составила 74% против 94% ($p = 0,6$); через 1 год – 65% против 82% ($p = 0,8$) соответственно. Общая частота развития осложнений в первые 3 месяца составила 70,6% против 58% ($p = 0,2$); через 1 год – 37% против 28% ($p = 0,43$) соответственно.

Заключение. Полученные данные анализа течения послеоперационного периода у реципиентов с редукцией трансплантата и их сравнительной характеристики с реципиентами без редукции демонстрируют возможность эффективного применения данной методики при трансплантации легких. Редукция трансплантата легких не является значимым фактором риска развития послеоперационных осложнений, так как доказано отсутствие статистически значимых различий в частоте развития осложнений в послеоперационном периоде у реципиентов легких, что расценено как показатель безопасности применения данной методики.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОРНК-339 И ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ЛЕГКИХ

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

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Диагностика и лечение дисфункции легочного трансплантата, ассоциированной с развитием обструктивных изменений дыхательных путей, представляются крайне сложной задачей ввиду отсутствия явных признаков данного патологического процесса на ранних стадиях. МикроРНК (miR) – малые некодирующие сигнальные молекулы, регулирующие множество процессов в организме. Показана связь повышенного уровня miR-339 в плазме крови у пациентов с развитием патологии дыхательной системы. Один из новых профиброгенных биомаркеров – галектин-3, относящийся к семейству лектинов и участвующий в процессах воспаления, иммунного ответа и фиброза трансплантированных органов.

Цель: оценить диагностическую значимость измерения уровня экспрессии микроРНК-339 и концентрации галектина-3 в плазме крови при обструктивных изменениях дыхательных путей у реципиентов трансплантированных легких.

Материалы и методы. Исследовали образцы плазмы крови 57 реципиентов легких от 10 до 74 (36 ± 18) лет, которым в период с сентября 2014 года по февраль 2020 года была выполнена трансплантация легких (ТЛ). Среди обследованных было 34 (59,6%) реципиента мужского пола и 23 – женского. Верификация обструктивных процессов дыхательных путей производилась по результатам видеобронхоскопии и КТ; оценивалось наличие стенотических изменений дыхательных путей. Уровни экспрессии микроРНК определялись методом количественной ПЦР с использованием наборов Serum Plasma (Qiagen, США); значения рассчитывались методом $2^{-\Delta\Delta CT}$ и выражались в отн. ед.; концентрация галектина-3 измерялась методом ИФА наборами Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) и выражалась в нг/мл.

Результаты. У 30 (52,6%) реципиентов отмечались осложнения различного характера: у 12 – обструктивные изменения дыхательных путей неинфекционного генеза, у 18 – прочие осложнения, преимущественно инфекционные. Группу сравнения составили 27 реципиентов без каких-либо осложнений после ТЛ. У реципиентов с наличием обструктивных процессов в бронхиальных путях выявлены значимо более высокие уровни экспрессии miR-339 ($p = 0,03$) и концентрации галектина-3 ($p = 0,01$); в отношении выявления риска развития обструктивных осложнений определены пороговые значения для miR-339 и галектина-3 (0,02 отн. ед. и 11,65 нг/мл соответственно). При величине экспрессии miR-339 выше порогового уровня риск выявления данного осложнения возрастает в 2,6 раза ($RR = 2,6 \pm 0,42$ [95% ДИ 1,14–6,02], $p = 0,02$); при концентрации галектина-3 – в 3,6 раза ($RR = 3,6 \pm 0,58$ [95% ДИ 1,17–11,24], $p = 0,03$). Одновременное превышение пороговых значений miR-339 и галектина-3 повышает риск до 7 раз ($RR = 7,14 \pm 0,97$ [95% ДИ 1,05–48,60], $p = 0,04$) при чувствительности и специфичности 83,3% и 81,8% соответственно.

Заключение. Комплексный тест, включающий совместное измерение экспрессии miR-339 и концентрации галектина-3, обладает лучшими диагностическими характеристиками в отношении выявления реципиентов легких с развитием обструктивных процессов в дыхательных путях, в сравнении с отдельными биомаркерами.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.

4.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПЕЧЕНИ

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВА ГЕПАТИТА В ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: А ТАК ЛИ НЕОБХОДИМ ИММУНОГЛОБУЛИН?

Цирульникова О.М.^{1, 2}, Умрик Д.В.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Зубенко С.И.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Применение иммуноглобулина человеческого против гепатита В (*Hepatitis B immune globulin, HBIG*) в сочетании с аналогами нуклеозидов для профилактики рецидива гепатита В после трансплантации печени привело к отличным результатам операции у пациентов с циррозом печени в исходе вирусного гепатита В (ВГВ) в последние десятилетия. Однако с появлением новых аналогов нуклеозидов с высоким порогом резистентности (энтекавир (ЭНТ), тенофовира дизопроксила фумарат (ТДФ)), концепция необходимости пожизненного применения HBIG для профилактики рецидива ВГВ, ввиду его высокой стоимости, отсутствия стандартных протоколов и неудобства применения в долгосрочной перспективе (только парентеральное введение), начала претерпевать значительные изменения: уменьшение дозы, сокращение курса приема, только интраоперационное введение, что не сопровождалось повышенным риском рецидива ВГВ при условии совместного применения сильнодействующих аналогов нуклеозидов. В настоящее время продолжаются дальнейшие исследования возможности полного исключения HBIG из противовирусной терапии и профилактики рецидива ВГВ после трансплантации печени.

Цель исследования: ретроспективно оценить эффективность противовирусных режимов без использования HBIG и исходы трансплантации печени у реципиентов с ВГВ.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 пациента, перенесших ортотопическую трансплантацию печени по поводу цирроза печени в исходе ВГВ в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ с 2016-го по 2020 год.

Все пациенты имели декомпенсированный цирроз печени (класс В–С по Чайлд-Пью), у 10 пациентов (18,5%) он был осложнен развитием гепатоцеллюлярной карциномы, 1 (1,9%) пациент перенес ретрансплантацию печени по поводу декомпенсированного цирроза трансплантата.

17 пациентов (31,5%) имели моноинфекцию ВГВ, 33 пациента (61,1%) – коинфекцию ВГВ + ВГD, у 4 пациентов (7,4%) выявлена коинфекция ВГВ + ВГD + ВГC. Репликация ВГВ определялась у 10 пациентов (18,5%), составляя от 1×10^2 копий/мл до $3,8 \times 10^3$ копий/мл.

Ядерный антиген HBeAg был исследован у 34 пациентов: 22 пациента (40,7%) имели HBeAg-позитивный, 12 пациентов (22,2%) – HBeAg-негативный статус.

Все пациенты получали противовирусную терапию новыми аналогами нуклеозидов до трансплантации печени: 35 пациентов (64,8%) – ЭНТ, 19 пациентов (35,2%) – ТДФ.

Результаты исследования. После трансплантации печени все пациенты продолжали прием назначенных ранее аналогов нуклеозидов со 2–3-х суток после оперативного лечения. Время наблюдения составило от 6 до 54 месяцев.

Через 1 месяц после трансплантации печени HBsAg определялся в крови у 26 (48,1%) пациентов. В последующем периоде наблюдения элиминация HBsAg произошла у 24 пациентов, время от трансплантации до сероконверсии составило от 1 до 15 месяцев (в среднем, $6,4 \pm 4,0$ месяца), у 4 пациентов сохраняется определяемый HBsAg (трансплантация была выполнена от 9 до 18 месяцев назад). Не было выявлено достоверных различий в скорости элиминации HBsAg в зависимости от применяемого противовирусного препарата ($p = 0,64$).

Несмотря на присутствие HBsAg в крови ни у кого из пациентов не определялась репликация ВГВ. Кроме того, ни у одного из пациентов не отмечалось развития дисфункции трансплантата печени, ассоциированной с ВГВ.

В когорте пациентов, перенесших трансплантацию по поводу цирроза печени в исходе ВГВ, 1-летняя выживаемость пациентов составила 90,7%, 5-летняя выживаемость – 85,2%, причинами смерти послужили инфекционные заболевания, рецидив гепатоцеллюлярной карциномы, сердечно-сосудистые катастрофы (острое нарушение мозгового кровообращения). У одного пациента, перенесшего трансплантацию печени по поводу цирроза печени в исходе ВГВ + ВГД, отмечено развитие необратимой дисфункции трансплантата печени вследствие хронического отторжения после нарушения протокола иммуносупрессивной терапии.

Заключение. Монотерапия новыми аналогами нуклеозидов с высоким барьером резистентности (энтекавир, тенофовира дизопроксила фумарат) эффективна для профилактики рецидива ВГВ у реципиентов после трансплантации печени. HBsAg определяется у части пациентов после операции, однако, это не сопровождается вирусологическими и клиническими проявлениями и не влияет на исходы трансплантации печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПАНГЕНОТИПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Цирульникова О.М.^{1, 2}, Умрик Д.В.¹, Никогосова А.Д.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Зубенко С.И.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Несмотря на появление и широкое распространение в последнее десятилетие препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), хронический вирусный гепатит С (ВГС) остается одной из глобальных проблем здравоохранения, по-прежнему занимая лидирующую позицию в этиологии цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, приводя к необходимости выполнения трансплантации печени. Кроме того, при отсутствии противовирусной терапии у 100% реципиентов печени происходит рецидив ВГС после трансплантации, быстро приводя к развитию цирроза трансплантата, что является наиболее неблагоприятным фактором, значительно ухудшающим исходы трансплантации. Применение комбинации глекапревира и пибрентасвира продемонстрировало высокую эффективность и широкий профиль безопасности при лечении ВГС 1–6-го генотипов у пациентов с хроническим гепатитом и компенсированным циррозом печени, однако проведение противовирусной терапии у пациентов, перенесших трансплантацию печени, остается малоизученной темой. Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности комбинации глекапревир + пибрентасвир в течение 12–16 недель у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Материалы и методы. В исследование включены 19 пациентов (10 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 31 года до 60 лет после ортотопической трансплантации печени с ВГС. Заболеванием, приведшим к трансплантации, у подавляющего большинства являлся декомпенсированный цирроз печени в исходе ВГС (14 пациентов, 73,7%), у 3 пациентов он был осложнен развитием гепатоцеллюлярной карциномы (15,8%). У 2 пациентов трансплантация печени была выполнена по поводу цирроза печени в исходе первичного склерозирующего холангита (5,3%) и вирусной этиологии (вирусный гепатит В + дельта – 5,3%), однако в послеоперационном периоде у них был диагностирован ВГС *de novo*. 16 пациентов (84,2%) перенесли трансплантацию целой печени от посмертного донора, 2 (10,5%) – трансплантацию правой доли от живого родственного донора, 1 (5,3%) – трансплантацию расширенной правой доли (сплит-трансплантация) от посмертного донора. Время после трансплантации составило от 1 месяца до 15 лет.

Вирусная нагрузка составляла от $1,2 \times 10^5$ МЕ/мл до $4,8 \times 10^{10}$ МЕ/мл, 3 пациента (15,8%) были инфицированы ВГС генотипа 1a, 7 пациентов (36,8%) – 1b, 9 (47,4%) – 3a.

18 пациентов получали иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина (10 – монотерапия такролимусом, 4 – такролимус + микофенолаты, 3 – такролимус + эверолимус, 1 – такролимус + эверолимус + микофенолаты), 1 пациент получал монотерапию эверолимусом. Ни у одного из пациентов в иммуносупрессивный протокол не были включены глюкокортикостероиды.

Перед началом ПВТ реципиентам выполнялась пункционная биопсия трансплантата с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием. У 17 пациентов (89,5%) был выявлен минимальный фиброз трансплантата (F0-F1 по METAVIR), у 2 (10,5%) – стадия F2. Кроме того, у 2 пациентов было выявлено острое клеточное отторжение легкой степени (RAI 4 – 5 баллов).

Более трети пациентов (7 человек, 36,8%) имели неудачный опыт противовирусной терапии до трансплантации печени, причем у 3 пациентов было предпринято более 1 попытки лечения. У 5 человек отмечался рецидив ВГС после окончания курса, 2 прекратили лечение в связи с декомпенсацией цирроза печени.

Все пациенты получали стандартный набор препаратов: глекапревир 300 мг + пибрентасвир 120 мг в сутки в течение 12 недель (без предшествующей ПВТ) или 16 недель (при наличии неудачного опыта ПВТ) без рибавирина.

Результаты исследования. К настоящему времени 13 пациентов из 19 завершили курс ПВТ, остальные 6 продолжают лечение. По полученным данным, все 13 пациентов (100%) достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО).

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 ПВТ, были нетяжелыми и не требовали медикаментозной терапии: 1 пациент (5,3%) отметил появление периодического кожного зуда, у 1 пациента (5,3%) зарегистрирована транзиторная гипербилирубинемия (максимальная концентрация общего билирубина 31 мкмоль/л). Остальные пациенты не предъявляли жалоб на какие-либо нежелательные явления, возникшие во время приема комбинации глекапревир + пибрентасвир. Особое внимание было направлено на почечную функцию – не было выявлено повышения концентраций азотистых оснований (креатинина, мочевины, мочевой кислоты) как во время курса лечения, так и в течение 3 месяцев после его завершения.

Кроме того, при применении данного противовирусного протокола не было отмечено значимых межлекарственных взаимодействий с основными лекарственными препаратами, в т. ч. иммунодепрессантами.

В ходе исследования не было отмечено развития крайне тяжелых нежелательных явлений (необратимой дисфункции трансплантата, летальных исходов), а также не потребовалось преждевременного прекращения курса ПВТ из-за плохой переносимости.

У одного пациента отмечалось развитие билиарной дисфункции трансплантата, которая в последующем была разрешена путем стентирования стриктуры холедохо-холедохоанастомоза.

Выводы. Безинтерфероновая пангенотипная противовирусная терапия (глекапревир + пибрентасвир) является высокоэффективным и безопасным методом лечения ВГС у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА-1 С РАЗВИТИЕМ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Курабекова Р.М.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Пашкова И.Е.¹, Мещеряков С.В.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) – плеiotропный цитокин с про-фиброгенной и иммунодепрессивной активностью, уровень которого может влиять на функцию трансплантата печени. Ранее было показано, что содержание TGF- $\beta 1$ в крови коррелирует с тяжестью фиброза печени и связано с величиной дозы такролимуса у детей-реципиентов. Уровень TGF- $\beta 1$ зависит от множества факторов, одним из которых может быть его генетическая детерминированность.

Цель: определить связь полиморфизма гена TGFB1 с уровнем TGF- $\beta 1$ в крови и развитием осложнений у детей – реципиентов печени.

Материалы. В исследование были включены 103 ребенка – реципиента печени (49 мальчиков) в возрасте от 3 до 73 месяцев (медиана – 8) и 43 здоровых индивида в возрасте 29 ± 5 лет (16 мужчин). Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена TGFB1 (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием зондов по технологии TaqMan. Концентрацию TGF- $\beta 1$ измеряли в плазме крови с помощью ИФА.

Результаты. У детей – реципиентов печени частота встречаемости исследуемых генотипов составила: rs1800469 – 22% гомозигот AA, 33% гетерозигот AG и 45% гомозигот GG; rs1800470 – 77% AA, 15% AG, 8% GG; rs1800471 – 0% GG, 11% GC, 89% CC. Частоты ОНП у здоровых людей имели следующее распределение: rs1800469 – 14% AA, 37% AG и 49% GG; rs1800470 – 94% AA, 5% AG, 0% GG, и rs1800471 – 0% GG, 3% GC, 97% CC. У реципиентов печени отклонение в распределении ОНП от равновесия Харди–Вайнберга наблюдалось для rs1800469 и rs1800470. У здоровых индивидов распределение всех исследованных ОНП соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Для rs1800470 частота встречаемости аллеля G различалась у реципиентов и в контрольной группе (отношение шансов = 6,55, ДИ [1,49–28,86], $p = 0,005$). Изучение корреляций между полиморфными вариантами TGFB1 и уровнем TGF- $\beta 1$ в крови, клиническими параметрами до и после трансплантации (пол, оценка PELD, этиология заболевания печени, степень фиброза удаленной печени, развитие отторжения, инфекционные осложнения, дисфункция и летальность) выявило достоверную связь между генотипом AG rs1800470 и частотой развития инфекционных осложнений у реципиентов (отношение шансов = 4,53, ДИ [0,94–21,908], $p = 0,048$); других достоверных ассоциаций обнаружено не было.

Заключение. У детей – реципиентов печени не выявлено связи полиморфных вариантов гена TGFB1 с уровнем TGF- $\beta 1$ в крови, но обнаружена ассоциация генотипа AG rs1800470 с частотой развития инфекционных осложнений после трансплантации.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГЕМИГЕПАТЭКТОМИЯ У ПРИЖИЗНЕННОГО ДОНОРА ПЕЧЕНИ

*Семаш К.О.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Хизроев Х.М.¹, Джанбеков Т.А.¹, Мещеряков С.В.¹,
Болдырев А.Р.², Восканов М.А.¹, Готье С.В.^{1, 2}*

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. В последние годы с целью минимизации хирургической травмы и ускорения послеоперационной реабилитации доноров активно применяется лапароскопическое изъятие фрагментов печени для последующей их трансплантации. Если лапароскопическая левосторонняя латеральная секторэктомия рядом авторов рассматривается как новый стандарт, то лапароскопическая гемигепатэктомия у донора, как слева так и справа, считается более сложным вмешательством.

Цель. Проанализировать собственный опыт лапароскопической гемигепатэктомии у прижизненных доноров.

Материалы и методы. С ноября 2017 года по апрель 2021 года в Центре выполнено 26 трансплантаций доли печени от родственного донора с применением лапароскопического изъятия трансплантата. В 19 случаях выполнена левосторонняя гемигепатэктомия (включая два симультанных с почкой изъятия) и в 7 – правосторонняя гемигепатэктомия

Результаты. Среднее время оперативного вмешательства в группе левых долей составило $345 \pm 75,6$ мин.

Средняя кровопотеря составила 300 мл (100–800) при открытом взятии левой доли против 100 мл (50–500) при лапароскопическом. Кровопотеря составила $170 \pm 121,5$ мл. При этом при мини-инвазивном изъятии отмечено одно осложнение > Cl-D II (5.2). Среднее время пребывания в стационаре составило 7 (4–13) дней.

При правосторонней гемигепатэктомии среднее время операции составило $408 \pm 70,8$ мин со средней кровопотерей $221 \pm 90,6$ мл.

Кровопотеря при классическом изъятии правой доли печени составляла 300 (100–800) мл, при лапароскопическом – 200 (100–400) мл. И также в одном случае наблюдалось желчеистечение класса ISGLS B. Среднее время пребывания в стационаре составило 8,4 дня.

Выводы. Лапароскопическая гемигепатэктомия у живого родственного донора представляется оперативным пособием, позволяющим уменьшить хирургическую травму и ускорить реабилитацию. При этом данный вид хирургических пособий по-прежнему остается сложной и высокотехнологичной операцией, требующей определенной селекции доноров, а также продвинутого технического оснащения и опыта хирургической бригады.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕПАТОБЛАСТОМЕ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ У ДЕТЕЙ

*Восканов М.А.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Пашкова И.Е.¹,
Джанбеков Т.А.¹, Мещеряков С.В.¹, Пец В.А.¹, Хизроев Х.М.¹, Готье С.В.^{1, 2}*

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Гепатобластома (ГБ) и гепатоцеллюлярный рак (ГцР) являются наиболее частыми первичными злокачественными новообразованиями печени у педиатрических пациентов.

Методы. Выполнен ретроспективный анализ трансплантаций печени (ТП) у детей при гепатобластомах и ГцР, проведенных с января 2009 г. по май 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова.

Всего за период исследования 27 пациентам моложе 18 лет была проведена трансплантация печени по поводу гепатобластомы ($n = 13$) или ГцР ($n = 14$). Изучена медицинская документация пациентов на предмет демографии, основного заболевания, оценки шкалы PELD, типа трансплантата и выживаемости пациентов. Процедура Каплана–Мейера и логарифмические ранговые тесты использовались для анализа выживаемости групп.

Результаты. Не было отмечено значительных различий между группами по возрасту, полу и весу. Одиннадцать пациентов (78,6%) с ГцР имели основное заболевание печени; следовательно, баллы шкалы PELD у детей в этой группе были значительно выше ($p < 0,000$); 12 пациентов (92,3%) с ГБ и четыре (28,6%) пациента с ГцР имели опухоли стадии PRETEXT IV ($p = 0,001$). В исследование также были включены четыре пациента, перенесших АВ0-несовместимую трансплантацию печени.

Одно-, трех- и пятилетняя бессобытийная выживаемость после ТП в группе пациентов с ГБ составила 77,8%, 77,8% и 77,8%. И 91,7%, 81,5% и 81,5% в группе пациентов с ГцР соответственно.

При этом общая пятилетняя выживаемость в группах составила 84,6% и 83,9% для ГБ и ГцР соответственно.

Заключение. Трансплантация печени при ГБ и ГцР в сочетании с химиотерапией демонстрирует хорошие отдаленные результаты у пациентов детского возраста. Кроме того, исследование показало многообещающие результаты у детей с ГцР за пределами критериев UCSF.

ОСОБЕННОСТИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Сыркина А.В.¹, Пашкова И.Е.¹, Монахов А.Р.^{1, 3}, Силина О.В.¹, Чеклецова Е.В.¹, Олешкевич С.Ю.¹, Комарова И.Б.², Цирульникова О.М.^{1, 3}

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Трансплантация печени стала «золотым» стандартом лечения детей с терминальными стадиями болезней печени. Билиарная атрезия – самое частое показание для трансплантации печени в детском возрасте. До начала хирургического лечения продолжительность жизни детей с билиарной атрезией не превышала 2 лет. Хирургическое лечение позволило существенно продлить жизнь этой категории детей. У детей с билиарной атрезией формируется билиарный цирроз на первом году жизни в период активной миелинизации проводящих путей, что сопряжено с риском нарушения развития. Анорексия, саркопения, печеночно-клеточная недостаточность, дефицит ростовых факторов вносят свой вклад в нарушение развития.

Материалы и методы. За период с января 2019 года по май 2020 года проведено 94 трансплантации печени по поводу билиарной атрезии. Из них набрано в исследование 87 детей, завершили исследование 83 ребенка: 36 детям проведена трансплантация без предшествующих хирургических вмешательств (группа 1), 47 детей прошли паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи (группа 2). Критерии включения: возраст на момент трансплантации до 24 мес, отсутствие неврологической патологии в анамнезе. Все дети осматривались до трансплантации и в период 1, 3, 6 и 12 мес. после трансплантации печени. Оценка психомоторного развития проводилась с использованием Шкалы психомоторного развития по Гриффитс для детей до 24 месяцев, Шкалы Интеллектуального Развития по Гриффитс для детей от 2 до 8 лет и Модифицированного теста на аутизм, пересмотренного для детей 16–30 мес.

Результаты. Все дети на момент трансплантации имели задержку развития. До 50% детей имели признаки кахексии, окружность плеча была менее 3-го перцентиля. Только у двух детей была выявлена явная печеночная энцефалопатия в виде угнетения сознания. После трансплантации печени 94% детей группы 1 восстановили дооперационный уровень психомоторного развития и только 68% в группе 2 достигли этих успехов. Через 3 мес. после трансплантации 80,5% детей демонстрировали нормальное психомоторное развитие, тогда как в группе 2 только 61%. Через 6 мес. после трансплантации картина не менялась. К 12 мес. после трансплантации печени разница между группами стала более очевидной: 83,3% детей группы 1 и только 53,2% детей группы 2 развивались по возрасту. Разница между группами была статистически значима ($p < 0,05$).

Заключение. Паллиативная портоэнтеростомия по Касаи, проведенная до трансплантации печени, по данным нашего исследования, влияет на когнитивные исходы. Дети, перенесшие двухэтапное лечение, нуждаются в программах раннего вмешательства для коррекции когнитивных, коммуникационных и речевых нарушений. Дети, получившие одноэтапное лечение билиарной атрезии и перенесшие трансплантацию печени, имеют лучшие показатели нервно-психического развития в течение года после операции.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ РЕБЕНКУ С БОЛЕЗНЬЮ «КЛЕНОВОГО СИРОПА»

Олешкевич С.Ю.¹, Пащикова И.Е.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Печатникова Н.Л.³, Силина О.В.¹, Восканов М.А.¹, Готье С.В.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Введение. Лейциноз, или болезнь «кленового сиропа» – аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение активности ферментного комплекса дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью и нарушение обмена аминокислот с разветвленной цепью (лейцина, изолейцина и валина). Заболевание получило свое название из-за специфического запаха мочи и сыворотки крови больных, напоминающего популярное в Северной Америке лакомство – кленовый сироп. Данная нозология относится к группе органических ацидемий и является орфанным заболеванием, т. к. встречаемость у новорожденных низкая и, по разным данным, варьирует от 1 : 180 000 до 1 : 350 000, и приводит к тяжелой инвалидизации в случае несвоевременного начала адекватной терапии, а также как последствие метаболических кризов на фоне интеркуррентных заболеваний.

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения таких больных, так как наибольшая концентрация фермента дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью характерна для клеток печени, в значительно меньшем объеме – почек, мышечной, жировой и нервной ткани. На настоящий момент в мировой практике выполнено несколько десятков трансплантаций печени по поводу лейциноза, результаты которых позволяют говорить о высокой перспективности данного метода терапии.

Цель. Представить редкое клиническое наблюдение – случай трансплантации печени ребенку с данным заболеванием.

Клиническое наблюдение. Пациентке С. установлен диагноз болезни «кленового сиропа» на 20-е сутки жизни. Девочка с отягощенным семейным анамнезом (сibs умер в возрасте 26 суток жизни от неverifiedированного метаболического заболевания) госпитализирована в многопрофильный стационар педиатрического профиля на 6-е сутки после рождения с жалобами на отказ от еды, сонливость, апатичность, угнетение рефлексов, затруднение дыхания. После проведенного диагностического поиска заподозрен и подтвержден диагноз лейциноз 1в типа – методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) плазмы крови и мочи определен уровень аминокислот с разветвленной цепью, превышающий допустимые значения в 100 раз. В дальнейшем диагноз подтвержден методом ДНК-диагностики. Была своевременно начата консервативная терапия, специализированная диета лечебной смесью с исключением аминокислот с разветвленной цепью, на фоне чего состояние ребенка стабилизировано, эпизодов судорог не отмечалось, нервно-психическое развитие по возрасту. В возрасте 5 месяцев девочка направлена на консультацию в НМИЦ ТИО для обсуждения возможности проведения трансплантации печени. Проведено дообследование, по результатам которого противопоказаний к оперативному лечению заболевания не выявлено, в качестве донора обследована мать ребенка (AB0-идентичная, 3 несовпадения с реципиентом по HLA, перекрестная лимфоцитотоксическая проба отрицательная, противопоказаний к донорству нет).

10.03.2020 года (возраст реципиента 9 месяцев, вес 7 кг) выполнена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора (матери). Ребенок экстубирован через 12 часов после окончания операции, кровотоки трансплантата оставались удовлетворительными.

Парентеральное питание проводилось из расчета физиологической потребности с профицитом энергетической ценности за счет повышенных объемов углеводов и жиров (растворы глюкозы 10% и 20%, липофундин 20% с дотацией жирорастворимых витаминов), белковая нагрузка (10% р-р альбумина) в первые послеоперационные сутки составила 10 г, в дальнейшем объем расширился постепенно под контролем уровня аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина, изолейцина) методом ТМС каждые 12 часов в течение 14 суток после трансплантации и каждые 24 часа в течение последующих 7 суток. Измеренные уровни аминокислот ни разу не превысили допустимых значений. С 4-х послеоперационных суток начато энтеральное питание специализированной смесью, продолжалась дотация раствора альбумина парентерально до 100 мл 20% раствора в зависимости от уровня альбумина крови. На 6-е послеоперационные сутки проведена релапаротомия, ушивание перфорации тонкого кишечника, в дальнейшем послеоперационный период протекал гладко. Энтеральное питание возобновлено на 3-и сутки после релапаротомии неспециализированной детской молочной смесью (9,75 г белка / 100 г смеси), усваивала полностью. За весь период наблюдения признаков метаболического криза у ребенка не отмечалось, уровень электролитов и лактата крови оставался нормальным.

Иммуносупрессивная терапия стандартная: индукция базиликсимабом 10 мг интраоперационно и на 4-е сутки после операции; метилпреднизолон 100 мг внутривенно интраоперационно с дальнейшим постепенным снижением по схеме, с 11-х суток – 2 мг в сутки внутрь; такролимус с 4-х суток после операции (концентрация 6–8 нг/мл). Пациентка выписана на 28-е сутки после трансплантации в удовлетворительном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата. В течение последующего периода амбулаторного наблюдения состояние ребенка удовлетворительное, через 4 месяца после трансплантации в иммуносупрессивный протокол добавлена микофеноловая кислота. На настоящий момент срок наблюдения после трансплантации составляет 15 месяцев. Функция трансплантата стабильная, девочка получает неспециализированное питание согласно возрастным потребностям, уровень аминокислот крови в норме, физическое развитие среднее, гармоничное.

Заключение. Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с лейцинозом. Проведение трансплантации на ранних стадиях заболевания позволяет предупредить развитие возможных метаболических кризов и последующей инвалидизации и летальности.

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА У РЕЦИПИЕНТОВ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Шералиев А.Р., Гранов Д.А., Тилеубергенов И.И., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Герасимова О.А., Жуйков В.Н.

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

В настоящее время единственным радикальным способом лечения цирроза является ортотопическая трансплантация печени. Из-за дефицита донорских органов повышается необходимость длительного нахождения в листе ожидания трансплантации печени, а следственно, и смертность. Актуальным является поиск и разработка новых технологий терапии и поддержки пациентов с конечной стадией заболевания печени до трансплантации.

Целью исследования является разработка и клиническое применение технологии лечения пациентов с циррозом печени мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга.

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов, полученных у 32 пациентов с циррозом печени различной этиологии: 17 в исследуемой группе и 15 больных в группе контроля. Исследование носит нерандомизированный характер. Все пациенты стратифицированы по диагнозу, гендерному признаку и тяжести печеночной недостаточности шкалы MELD-Na и CTP. После трепан-аспирации костного мозга и изоляции из него мононуклеарных клеток (МНК) пациентам в исследуемой группе выполнена внутривенное введение МНК аутологичного костного мозга на фоне получаемой консервативной медикаментозной терапии (диуретики гепатопротекторы). В контрольной группе пациенты получали только консервативную терапию. В последующем в динамике состояние пациентов оценивалось согласно шкалам CTP, MELD-Na. У 8 пациентов выполнялась трепан-биопсия печени до и после введения. В полученных МНК оценивались жизнеспособность и содержание CD34⁺-клеток.

Результаты. В процессе забора костного мозга (КМ) объем костномозгового аспирата составил $272,9 \pm 10,9$ мл. После сепарации МНК их объем составил $47 \pm 1,1$ мл. Анализ при помощи проточной цитофлуориметрии во всех случаях показал высокую жизнеспособность МНК = $93,2 \pm 0,5\%$ и CD34⁺ = $98,3 \pm 0,3\%$. Через 24 мес. наблюдения отмечено значимое ($p < 0,05$) повышение уровня общего билирубина в группе контроля ($90,1 \pm 23,9$ мкмоль/л) по сравнению с исследуемой ($33,5 \pm 5,5$ мкмоль/л). В динамике в группе контроля в отличие от исследуемой отмечалось значимое повышение баллов по шкале CTP и MELD-Na ($p < 0,05$). В ходе анализа в исследуемой группе после внутривенного введения МНК по сравнению с пациентами группы контроля, согласно функции дожития Kaplan–Maier, 12 мес. и 24 мес. выживаемость составила 89,7%, 95,2% и 89,7%, 71,4% соответственно.

Заключение. Внутривенное введение МНК аутологичного КМ может быть выполнено пациентам с хронической печеночной недостаточностью в процессе ожидания трансплантации печени. Получены удовлетворительные результаты безопасности и эффективности в отдаленном периоде наблюдения. Дальнейшее рандомизированное исследование на увеличенной выборке пациентов представляет большой научный интерес.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ОПУХОЛИ КЛАЦКИНА

Гранов Д.А., Тилеубергенов И.И., Жуйков В.Н., Поликарпов А.А., Шералиев А.Р., Моисеенко А.В.

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

Введение. Опухоль Клацкина (ОК) – редкое агрессивное злокачественное заболевание, стандартом лечения которого является резекция печени, однако даже при условии выполнения R0 резекции 5-летняя выживаемость составляет около 30%. Попытки трансплантации печени (ТП) для нерезектабельных форм ОК предпринимались с 1980–1990 г. с крайне неудовлетворительными результатами. Последующие исследования продемонстрировали улучшение результатов при комбинации методов лечения и строгом отборе. Команда трансплантологов клиники Мейо в 1993 г. разработала протокол неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей ТП. Опубликованные результаты сообщают о 80% 5-летней выживаемости.

Цель: представить первые результаты комбинированного лечения нерезектабельной опухоли Клацкина с последующей ТП в клинике РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова.

Материалы и методы. С 2017 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова выполнены три ТП по поводу нерезектабельной ОК. В каждом случае перед ТП проводилась оценка распространенности опухоли по данным компьютерной томографии (КТ), холангиографии, ПЭТ-КТ с 18FDG, оценивался уровень онкомаркера Ca19-9. При соответствии критериям включения в протокол лечения проводилась неоадьювантная терапия, включающая регулярную последовательную внутривенную фотодинамическую терапию, трансартериальную и системную химиотерапию. После проведения неоадьювантной терапии производилась оценка уровня онкомаркера и выполнялись контрольные холангиографии, КТ, ПЭТ-КТ с 18FDG. Время от начала лечения до ТП колеблется от 6 до 21 месяца.

Результаты. В результате проведенной неоадьювантной терапии была отмечена нормализация уровня онкомаркера Ca19-9, уменьшение дефекта контрастирования по холангиограммам и уменьшение SUV по ПЭТ-КТ с 18-FDG у всех троих пациентов. По критериям RECIST частичный ответ наблюдался у двух пациентов, стабилизация у одного. В настоящее время живы два из трех пациентов. Один пациент умер через три года после ТП без признаков рецидива заболевания и печеночной недостаточности. Два пациента живы спустя 6 и 19 месяцев после ТП без признаков рецидива заболевания по данным контрольных исследований и с нормальным уровнем Ca19-9.

Выводы. ТП для тщательно отобранной категории пациентов с нерезектабельной опухолью Клацкина после проведения эффективного неоадьювантного лечения, снижения биологической активности опухоли и достижения стабилизации заболевания является эффективным и перспективным направлением, требующим дальнейшего применения и изучения.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ, ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Гранов Д.А., Тилеубергенов И.И., Жуйков В.Н., Шералиев А.Р., Герасимова О.А., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В.

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

Введение. На сегодняшний день трансплантация печени (ТП) является общепринятым методом лечения пациентов с диагнозом «гепатоцеллюлярный рак» (ГЦР), а число операций по данной нозологии составляет около 30% от всех выполняемых трансплантаций во многих клиниках. Общеизвестными и широко применимыми в клинической практике для отбора пациентов на ТП являются Миланские критерии, обеспечивающие 5-летнюю выживаемость на уровне 70–85%. Применение расширенных критериев для трансплантации при ГЦР (Калифорнийский университет, клиника Малаты, Барселонские критерии), также основанных на размерах и количестве опухолевых узлов, ведет к снижению 5-летней выживаемости до уровня 50–70%.

Цель: представить результаты трансплантаций печени по поводу ГЦР, выполненных в одном центре.

Материалы и методы. С 1998 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова выполнены 257 ТП, из них 25 (9,7%) по поводу ГЦР. В пределах Миланских критериев находились 19 пациентов, в пределах расширенных критериев – 6. ТП без неоадьювантной терапии была выполнена 9 пациентам (36%). Неоадьювантное лечение в виде химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) было проведено у 16 пациентов (64%), из них в 3 случаях оно было дополнено радиочастотной абляцией (РЧА) опухоли и в 2 – РЧА-ассистированной резекцией. По критериям m-Recist полный ответ наблюдали у 6 (37,5%), частичный – у 7 (43,75%), стабилизацию – у 3 (18,75%). У всех пациентов был оценен уровень АФП до начала лечения и после проведения неоадьювантной терапии.

Результаты. В настоящее время живы 16 (64%) из 25 пациентов в сроки от 4 до 156 мес. (в среднем 60,2). Из пациентов, которым не проводилась неоадьювантная терапия, живы без рецидива шесть человек в сроки от 2 до 11 лет. Один пациент умер от сепсиса, один от прогрессирования ГЦР через полгода, один вследствие дисфункции трансплантата. Среди пациентов с проведенным неоадьювантным лечением живы 9 (56%), из них прогрессирование заболевания наблюдается у 2. Умерли 7 (44%) больных в сроки от 9 до 54 мес. Показатели 1, 3, 5-летней актуаральной выживаемости составили 93, 50, 32%, два пациента прожили более 10 лет. Средняя продолжительность жизни составила $28,0 \pm 3,0$ мес. У пяти из 11 больных с повышенным уровнем АФП после проведения неоадьювантного лечения были достигнуты референтные значения онкомаркера. У четырех отмечено снижение на 13–84%; выявлена прямо пропорциональная зависимость степени снижения АФП и времени до прогрессирования. У двух пациентов отмечен рост концентрации АФП на 42 и 320%, время до прогрессирования составило 3 и 1 мес., оба прожили не более 12 мес.

Выводы. ТП является эффективным методом лечения для тщательно отобранной категории пациентов с ГЦР, а применение локорегионарных методов позволяет избежать исключения из листа ожидания ввиду прогрессирования либо провести успешную downstaging-терапию. Актуальность Миланских критериев для отбора пациентов на ТП не вызывает сомнений, однако в дополнение к ним изучение биологической активности опухоли (степень дифференцировки, уровень АФП) и ответа на лечение в виде ХЭПА и РЧА, на наш взгляд, представляется перспективным.

МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОТП

Моисеенко А.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Козлов А.В., Тилеубергенов И.И., Шановал С.В., Шералиев А.Р., Жуйков В.Н., Боровик В.В., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А.

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

Цель: определить значение раннего выявления артериальных и связанных с ними билиарных осложнений после ОТП. Установить диагностическую ценность прямой ангиографии, усиленную перфузионным исследованием (IFlow) в выявлении артериальной недостаточности трансплантата. Оценить эффективность методов интервенционной радиологии в коррекции выявленных осложнений.

Материалы и методы. С 2015-го по 2020 г. артериальные осложнения после 105 ОТП выявлены у 24 (23%) пациентов и разделены на 4 группы: синдром «обкрадывания» печени ($n = 8$), тромбоз печеночной артерии ($n = 7$), сочетание стеноза печеночной артерии и синдрома «обкрадывания» ($n = 6$), стеноз печеночной артерии ($n = 3$). Для их коррекции выполняли рентгеноэндоваскулярные вмешательства: эмболизацию ствола селезеночной артерии ($n = 14$), прямой тромболитис ($n = 5$), стентирование ($n = 7$) или баллонную пластику печеночной артерии ($n = 4$). Перфузионное исследование выполнено у 9 пациентов с подозрением на артериальную недостаточность трансплантата. Перфузионный показатель в среднем был 0,27 (0,13–0,45), адекватный показатель $\geq 0,65$.

Результаты. С помощью интервенционных радиологических вмешательств удалось скорригировать выявленные артериальные изменения и сохранить жизнеспособность трансплантата у 14 пациентов (58%). По данным IFlow, гипоперфузия печени ввиду стеноза и/или синдрома обкрадывания печени селезеночной артерией выявлена в 8 из 9 случаев и явилась показанием к лечебным вмешательствам. После эндоваскулярных процедур перфузионный показатель восстановился до 0,62 (0,33–0,89).

Заключение. Своевременное выявление и устранение осложнений, возникающих после ОТП, играет ключевую роль в спасении пересаженного органа и жизни пациента.

ДОНОРЫ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ В РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Нуриахметов Р.Р.^{1, 2}, Мусин И.Р.¹, Корнилов М.Н.¹, Салимгареев И.З.¹,
Загитов А.Р.^{1, 2}, Погадаев В.В.¹, Иванов И.И.¹*

¹ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Увеличение числа трансплантаций от посмертного донора – одна из актуальных задач современной трансплантологии, особенно в региональной практике Российской Федерации. Возможным и безопасным вариантом увеличения числа операций является использование субоптимальных печеночных трансплантатов.

Известно, что к расширенным критериям органного донорства при трансплантации печени относят некорректируемые электролитные расстройства с уровнем натрия в сыворотке крови более 170 мкмоль/л, высокие дозы вазопрессорных препаратов, а в ряде случаев возраст донора, и существенные изменения показателей цитолитического синдрома.

Целью работы явилось расширение программы трансплантации органов за счет использования субоптимальных трансплантатов печени и почки без снижения безопасности реципиента.

Накопление практического клинического опыта, а также опыта взаимодействия между разными звеньями региональной системы трансплантации органов привело к поэтапному расширению критериев изъятия печени и почки. Первым шагом явилось использование доноров старшей возрастной группы, и в настоящее время возраст не является барьером на пути эффективного донорства при трансплантации печени, а также почки по принципу old – to – old. Последующая стандартизация процесса эксплантации и трансплантации позволила начать использовать донорские органы с максимальным уровнем натрия – 174 мкмоль/л, а также высокими дозами вазопрессоров. Выживаемость трансплантатов и реципиентов составила 100%. Однако в 2 наблюдениях нами зафиксирована тяжелая степень ишемическо-реперфузионного повреждения, которая не потребовала заместительной печеночной или почечной терапии.

Таким образом, использование субоптимальных доноров позволяет значительно повысить донорский ресурс. Внедрение данной технологии целесообразно проводить в центрах, имеющих положительный опыт экстраренальной трансплантации при наличии выстроенных логистических процессов.

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Рябова Е.Н.¹, Васенин С.А.², Загайнов В.Е.^{1, 2}

¹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России,

² ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

За период с мая 2009 года по июнь 2021 года на базе ФБУЗ «ПОМЦ ФМБА России» было выполнено 118 трансплантаций печени (ТП), в том числе 91 ТП от посмертного донора (ПД) и 27 ТП от живого родственного донора (ЖРД). В настоящее время под наблюдением находится 89 пациентов (71 после ТП от ПД и 18 после ТП от ЖРД).

Из 89 пациентов, находящихся под наблюдением, злокачественные новообразования (ЗН) в различные сроки после ТП были диагностированы у 6 пациентов (6,7%). ТП этим пациентам была выполнена в возрасте от 51 года до 63 лет (средний возраст $56,3 \pm 4,6$ лет). Женщин было 3, мужчин также 3. Все больные получили трансплантат от ПД. Причины выполнения ТП в этой группе больных: первичный билиарный цирроз печени (ЦП) – 1 пациент, токсический ЦП – 1, лекарственно индуцированный ЦП – 1, аутоиммунный ЦП – 1 и вирусный (HCV и past-HBV) ЦП – по 1 больному.

Пациенты были разделены на 2 группы: срок наблюдения 1–5 лет и 6–12 лет после ТП. Злокачественные новообразования были выявлены в 5,8% случаев от общего числа наблюдающихся пациентов первой группы и в 7,9% случаев во второй группе.

У одной пациентки через 2 года после ТП был выявлен рак левой молочной железы, выполнено радикальное хирургическое лечение, курсы ПХТ, период наблюдения – 6 лет после мастэктомии, рецидива нет. У трех пациентов был выявлен рак толстой кишки в сроки 5, 10 и 11 лет после ТП. Выполнено радикальное хирургическое лечение, 2 пациента проходят ПХТ, 1 закончил курсы ПХТ (период наблюдения 15 месяцев после резекции толстой кишки). У 1 пациентки был выявлен рак кожи спинки носа через 5 лет после ТП, проведено 3 курса лучевой терапии с положительным эффектом. Период наблюдения после курсов лучевой терапии составляет 12 месяцев. У 1 пациента через 10 лет после ТП выявлен рак гортани. К сожалению, имела место поздняя обращаемость пациента, выполнение противоопухолевого лечения не было возможно из-за распространенности процесса и исходно тяжелого статуса пациента. В настоящее время пациент получает паллиативную терапию.

Однокомпонентную схему иммуносупрессивной терапии (ИТ) с ингибиторами кальциневрина (CNI) получали 3 (50%) пациента, двухкомпонентную – 2 (33%) (CNI + ГКС и CNI + микофеноловая кислота), трехкомпонентную – 1 (16,7%) (CNI + ингибитор mTOR пролиферативного сигнала (mTOR) + ГКС). Изначально после ТП мы держим «низкие» концентрации CNI (такролимус 5–9 нг/мл). После диагностики злокачественного новообразования конверсия ИТ была осуществлена у 5 пациентов в виде снижения дозы CNI и введения в схему терапии ингибитора mTOR (эверолимуса). У одной пациентки конверсия не выполнялась, т. к. изначально схема ИТ включала низкие дозы CNI и ингибитор mTOR.

Длительная ИТ сопряжена с высоким риском развития ЗН, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Для сравнения заболеваемость ЗН в РФ в 2019 году составила 2,65%, что в 2,5 раза ниже, чем у пациентов после ТП. Реципиенты печени в сроки 5 и более лет после операции в возрастной группе 50–60 лет нуждаются в систематическом онкологическом скрининге.

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ЧРЕВНОГО СТВОЛА И ЕГО ВЕТВЕЙ В АСПЕКТЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Колсанов А.В., Канаев Е.И., Миронов А.А., Харитонов Б.И., Бардовский И.А., Мякотных М.Н.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

Исследование особенностей артерий, протоков печени у взрослого человека важно, т. к. проблема лечения многих заболеваний печени, ее травматических повреждений, онкологии, а также трансплантация от донора реципиенту в настоящее время является особенно актуальной в хирургии брюшной полости. Разнообразие вариантов ветвления чревного ствола может затруднить проведение оперативного вмешательства на органах, которые получают кровоснабжение из его ветвей.

Целью исследования является изучение вариантов ветвления артерий, берущих начало от чревного ствола, у пациентов с различными патологиями органов верхнего этажа полости брюшины с помощью обработки медицинских изображений методом компьютерного моделирования.

Проведен анализ результатов 62 исследований методом мультиспиральной компьютерной томографии с введением контрастного вещества, выполненных на 128-срезовом томографе GE Revolution EVO (General Electric Company, Россия) на базе клиник Самарского государственного медицинского университета с 2020 г. по настоящее время. С использованием программного комплекса «Автоплан», разработанного коллективом СамГМУ, были построены компьютерные 3D-модели сосудисто-органных комплексов.

Полученные данные были сгруппированы, согласно классификации N. Michels. Типичная анатомия (трифуркация ЧС, 1 тип) наблюдалась в 59% случаев. Самым частым вариантом был 5-й тип (9,5%), вторым и третьим по частоте были 3-й тип (6,5%) и 2-й тип (5%). Варианты, не описанные в классификации, встретились в 13% случаев.

Нами было выявлено атипичное строение чревного ствола, в связи с этим детальное изучение вариантной анатомии, а также ее топографических взаимоотношений в настоящее время продолжает быть важной и актуальной задачей. Планирование оперативного вмешательства в области данных сосудов существенно сокращает время оперативного вмешательства, снижает риски наступления неблагоприятных последствий.

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ОТДЕЛА ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ И ЗАДАЧ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Мякотных М.Н., Миронов А.А., Канаев Е.И.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

Целью исследования является изучение вариантов ветвления воротной вены.

Основу исследования составил анализ результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости 224 пациентов обоих полов без патологии из архива Клиник Самарского государственного медицинского университета за 2018–2019 годы.

Для описания вариантов деления воротной вены использовалась классификация по *Nakamura T. et al.* (2002). Согласно этой классификации, выявлено четыре типа ветвления воротной вены. Классический тип деления воротной вены на правый и левый стволы (тип А) в генеральной выборке без учета пола выявлен у 71,9% пациентов (161 наблюдение). У 20,1% пациентов (45 наблюдений) обнаружена истинная трифуркация без основного ствола правой ветви воротной вены (тип В). Эти два варианта деления воротной вены самые частые и в генеральной выборке выявлены в 92%. Остальные атипичные типы ветвления воротной вены встречались значительно реже. Так, у 4,9% пациентов (11 наблюдений) определяется внепеченочное отхождение передней ветви правой воротной вены (тип С). У 3,1% пациентов (7 наблюдений) выявлено внутripеченочное отхождение передней ветви правой воротной вены (тип D). Ни у одного из исследованных нами пациентов не было выявлено деления воротной вены типа Е (отсутствие целостной ветви передней правой воротной вены).

При изучении вариантов ветвления воротной вены с учетом пола нами установлено, что вариант деления воротной вены типа А по *Nakamura T. et al.* (2002), т. е. ее типичное дихотомическое деление на правую и левую ветви является достоверно преобладающим и у мужчин, и у женщин. У мужчин такой тип деления встречается в 71,2% случаев (89 наблюдений), у женщин – в 72,7% случаев (72 наблюдения). Трифуркация воротной вены (тип В) у мужчин выявлена в 20,8% случаев (26 наблюдений), у женщин – в 19,2% случаев (19 наблюдений). Внепеченочное отхождение передней ветви правой воротной вены (тип С) у женщин наблюдается в 8,1% случаев (8 наблюдений). У мужчин деление воротной вены типа С наблюдалось реже, чем у женщин. Этот тип ветвления воротной вены у мужчин наблюдается в 2,4% случаев (3 наблюдения). Внутripеченочное отхождение передней ветви правой воротной вены (тип D) у мужчин выявлено в 5,6% случаев (7 наблюдений). У женщин случаев деления воротной вены типа D не выявлено. Тип деления Е (отсутствие целостной ветви передней правой воротной вены) ни у мужчин, ни у женщин в исследовании не встречался.

Вариантная анатомия воротной вены играет роль при планировании операций на печени и атипичные варианты ветвления воротной вены могут существенно повлиять на тактику хирурга.

СТАТУС ПО ВИТАМИНУ D У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Гордей Е.В.¹, Руденко Э.В.², Коротков С.В.², Федорук А.М.², Руммо О.О.¹

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

² Минский городской центр остеопороза и болезней костно-мышечной системы, Минск, Республика Беларусь

Цель исследования: дать характеристику статуса витамина D у пациентов после ортотопической трансплантации печени (ОТП) на фоне приема иммуносупрессивной (ИС) терапии.

Материалы и методы. В проспективное, динамическое, сравнительное исследование включено 62 пациента, перенесших ОТП. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 28 человек (45%), у которых ОТП была выполнена по поводу аутоиммунных заболеваний печени в терминальной стадии, 2-я группа – 34 человека (55%) у которых причиной ОТП были другие заболевания печени в терминальной стадии. Также пациентов разделили на группы в зависимости от сроков после ОТП: до 12 месяцев (13 пациентов), 12–36 месяцев (11 пациентов) и более 36 месяцев (34 пациента).

Для определения уровня метаболита витамина D (25-гидроксиколекальциферола (25(OH) D) использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография (нг/мл). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладной программы MS Office Excel 2016.

Результаты. У 5 (8%) пациентов наблюдался нормальный уровень 25(OH) D (30–40 нг/мл). У 2 (3%) пациентов, принимающих терапию препаратами витамина D, его уровень превышал нормальные значения. У 11 (18%) пациентов – 20–30 нг/мл, у 29 (47%) исследуемых – 10–20 нг/мл, у 15 (24%) пациентов – менее 10 нг/мл.

Сравнительный групповой анализ в зависимости от этиологии ОТП показал, что в 1-й группе исследуемых у 4 пациентов (14%) наблюдался нормальный уровень 25(OH) D, у 3 (11%) – 20–30 нг/мл, у 15 (54%) исследуемых – 10–20 нг/мл, а у 6 (21%) пациентов – менее 10 нг/мл.

Во 2-й группе исследуемых у 3 пациентов (9%) наблюдался нормальный уровень 25(OH) D, у 8 (24%) пациентов его уровень составил 20–30 нг/мл, у 14 (41%) исследуемых – 10–20 нг/мл, а у 9 (26%) пациентов – менее 10 нг/мл.

При сравнительном анализе уровня 25(OH) D в зависимости от сроков после ОТП в группе более 36 месяцев после ОТП 3 (7%) пациента имели нормальный уровень, 7 (18%) пациентов – в пределах 20–30 нг/мл, 20 (52%) пациентов – 10–20 нг/мл и 8 (21%) пациентов – менее 10 нг/мл. В группе 12–36 месяцев после ОТП 3 (27%) пациента с нормальным уровнем, 3 (27%) пациента – 20–30 нг/мл, 4 (36%) пациента – 10–20 нг/мл и 1 (9%) пациент – менее 10 нг/мл. В группе до 12 месяцев после ОТП 1 (7%) пациент имел нормальный уровень, 1 (7%) пациент – в пределах 20–30 нг/мл, 5 (38%) пациентов – 10–20 нг/мл, дефицит 25(OH) D менее 10 нг/мл был выявлен у 6 (46%) исследуемых.

Выводы. Почти у всех пациентов после ОТП, находящихся на ИС-терапии, наблюдается недостаток витамина D в крови вплоть до выраженного дефицита, но чаще, когда причиной ОТП стало аутоиммунное заболевание, сроки более 36 и первые 12 месяцев после ОТП ввиду лечения глюкокортикостероидами.

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ: CRL-КЛАССИФИКАЦИЯ

Коротков О.С.¹, Трушель Н.А.¹, Штурич И.П.², Коротков С.В.², Щерба А.Е.², Руммо О.О.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

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

Целью работы явилось изучить распространенность вариантов анатомии печеночной артерии (ПА) и охарактеризовать их, согласно CRL-классификации.

Материалы и методы. Был проведен анализ данных МСКТ-ангиографий 60 пациентов с патологией печени. Варианты строения печеночных артерий были классифицированы согласно классификации *J. Yan et al. (2020)*. В основу данной классификации заложены такие параметры, как характер аберрации и место отхождения для трех основных печеночных артерий: ОПА (С), ППА (R) и ЛПА (L). При этом первая буква обозначает описываемый сосуд (С, R, L), вторая буква – характер аберрации (а – добавочный, r – перемещенный), третья буква – место отхождения (А – аорта, С – ЧС, G – ГДА, L – ЛЖА, S – ВБА, О – прочее).

Результаты. Нормальная анатомия ПА наблюдалась у 41 пациента (68,3%).

Аномалии левой печеночной артерии (ЛПА) отмечались у 6 (10,0%) пациентов. При этом ЛПА отходила от левой желудочной артерии (ЛЖА): добавочная ЛПА (CRL_{al}) – 4, перемещенная ЛПА (CRL_{rL}) – 2.

Аномалии правой печеночной артерии (ППА) с отхождением от верхней брыжеечной артерии (ВБА) и гастродуоденальной артерии (ГДА) наблюдались у 3 (5,0%) пациентов: перемещенная ППА от ВБА (CR_{rS}) отмечалась в 1 наблюдении, дополнительная ППА от ГДА (CR_{aG}) – в 2 наблюдениях.

Одновременное атипичное отхождение левой и правой печеночных артерий отмечалось у 5 (8,3%) пациентов. ЛПА отходила от ЛЖА, ППА от ВБА – в 3 случаях ($CR_{rS}L_{rG}$), ППА от ГДА – в 2 ($CR_{rL}L_{rG}$).

Отдельного отхождения СПА от ВБА (C_SRL) или ЛЖА (C_LRL) в ходе проведенного исследования обнаружено не было, ее аномальное отхождение сочеталось с аномальным отхождением других артерий печени. Подобные сочетанные варианты были охарактеризованы нами как редкие и наблюдались в 5 случаях, т. е. в 8,3% наблюдений.

Для унификации редких вариантов с классификацией CRL нами было предложено использовать те же буквенные обозначения для «непеченочных» артерий, отделяя их от «печеночных» квадратными скобками, например: $[CRL]L_A$ – классическое строение ОПА, ЛПА, ППА + ЛЖА от аорты.

Выводы. Как показали результаты нашего исследования, аномалии печеночной артерии встречаются достаточно часто: практически треть пациентов (31,7%) имела аномальное строение печеночных артерий, при этом возможно сочетание нескольких аномалий (16,7%). Предоперационная визуализация варианта строения артерий печени определяет характер хирургического вмешательства при операциях на гепатопанкреатодуоденальной зоне, а также позволяет снизить риск повреждения aberrантных сосудов. При отсутствии предоперационной визуализации знание вариативности анатомии печеночной артерии повышает настороженность хирургов во время операций и способствует применению прецизионной техники в связи с пониманием наличия возможной аномалии. Новая CRL-классификация удобна, позволяет унифицировать информацию об анатомии артериального кровоснабжения печени и может быть использована при планировании гепатобилиарных операций и трансплантации печени.

ОПЫТ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНИРОВАННОЙ МАШИННОЙ ПЕРФУЗИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Федорук Д.А., Федорук А.М., Кирковский Л.В., Садовский Д.Н., Шамрук В.В., Щерба А.Е., Руммо О.О.

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

Дефицит трансплантатов приводит к необходимости использования органов от доноров с расширенными критериями. Применение машинной перфузии позволяет уменьшить степень повреждения трансплантатов во время консервации.

В период с января 2018 г. по апрель 2021 г. в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» проведено 8 трансплантаций печени от доноров со смертью мозга и бьющимся сердцем с применением технологии гипотермической оксигенированной машинной перфузии (ГМПО) перед имплантацией. Критерием для проведения машинной перфузии служило наличие у потенциального донора гипернатриемии более 165 ммоль/л длительностью более 1 суток.

Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия проводилась через воротную вену 2 литрами раствора Belzer UW MPS с контролем по давлению от 3 до 5 мм рт. ст. Оксигенация осуществлялась 100% кислородом потоком 1–2 л/мин. Медиана температуры перфузирующего раствора составила 6 [4,4; 7,1] °С. Медиана общего периферического сосудистого сопротивления трансплантатов во время перфузии составила 0,047 [0,033; 0,053] мм рт. ст./мл/мин. В ходе ГМПО оценивали кислотно-основной состав перфузирующего раствора. Средняя длительность перфузии составила 120 минут. Медиана MELD-На реципиентов составила 26 [24; 41]. Прогноз выживаемости пациентов оценивался по шкале VAR, медиана по данному показателю составила 16 [13; 23]. Максимальные значения ферментов цитолиза в раннем периоде после трансплантации составили: АСТ – 1963 [1358; 2724] Ед./л, АЛТ – 1518 [1190; 2503] Ед./л, ЛДГ 2925 [2565; 3116] Ед./л. Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 25%.

Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия является эффективной опцией в оптимизации трансплантатов печени перед имплантацией, особенно в сочетании с реципиентами группы высокого риска (повторная трансплантация, балл MELD – более 24, балл VAR – более 9).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ФОРМЕ БОЛЕЗНИ РАНДЮ–ОСЛЕРА–ВЕБЕРА

Коротков С.В., Василенко М.Н., Штуруич И.П., Ефимов Д.Ю., Курковский Л.В., Шамрук В.В., Щерба А.Е., Руммо О.О.

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

Введение. Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (или наследственная геморрагическая телеангиоэктазия) – это редкая аутосомно-доминантная сосудистая аномалия, встречающаяся в общей популяции с частотой 1–2 : 100 000 и характеризующаяся наличием артериовенозных мальформаций различной локализации (кожа, слизистые, ЖКТ, мозг, легкие и др.). Печеночная локализация выявляется у 8–30% пациентов и часто является причиной жизнеугрожающих осложнений. Всего в литературе описано 106 случаев печеночной локализации болезни Рандю–Ослера–Вебера, 30 из которых были асимптомными, 76 имели симптомы.

Цель. Продемонстрировать случай успешного лечения пациентки, страдающей болезнью Рандю–Ослера–Вебера с диффузным печеночным поражением в виде множественных артериовенозных фистул (тип 1) путем трансплантации печени от трупного донора.

Случай. Пациентка, 53 лет. В 2017 году на плановом УЗИ ОБП впервые было выявлено наличие диффузных образований печени, характер которых первоначально был трактован как доброкачественный. Течение заболевания было бессимптомным до конца 2018 года, когда оно впервые манифестировало постепенно нарастающей постоянной выраженной болью в спине, в конце 2019 года постепенно начали появляться пожелтение кожных покровов с повышением температуры тела до 38 °С по вечерам, отеки нижних конечностей и живота, рефрактерные к терапии диуретиками, одышка. Пациентка была госпитализирована в отделение портальной гипертензии Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии в марте 2020-го. После проведения лабораторных и инструментальных обследований, опираясь на данные КТА ОБП, дифференциальная диагностика проводилась между ангиосаркомой, гемангиоматозом и болезнью Рандю–Ослера–Вебера ввиду наличия в паренхиме печени множественных АВ-фистул, заполняющихся контрастом в венозную и артериальную фазы и имеющих диффузный характер локализации, пациентке был установлен диагноз печеночной формы поражения болезни Рандю–Ослера–Вебера и была произведена ее постанковка в лист ожидания на трансплантацию печени. Операция по трансплантации печени произведена 18.04.2020 г., послеоперационный период был осложнен анатомической билиарной стриктурой, 27.04.2020 г. произведены баллонная дилатация и стентирование стриктуры. Пациентка выписана из отделения трансплантации на 22-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Выводы. Трансплантация печени является методом выбора у пациентов с тяжелой печеночной формой поражения болезни Рандю–Ослера–Вебера, сопровождающейся портальной гипертензией, холангитом, желтухой.

5.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕДУКЦИЯ ОБЪЕМА ЖЕЛУДКА ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА КАК ЭТАП ПОДГОТОВКИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Милосердов И.А.^{1, 2}, Сайдулаев Д.А.¹, Садовников С.В.¹, Жариков А.А.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Бариатрическая хирургия – современный метод лечения ожирения и связанных с ним состояний, но ее использование у пациентов с тяжелой формой хронической болезни почек (ХБП) остается ограниченным из-за опасности развития тяжелых послеоперационных осложнений. Однако быстрая и стойкая потеря избыточной массы тела может способствовать более раннему включению пациента с терминальной ХБП в лист ожидания и повысит выживаемость после трансплантации почки. Хирургическую коррекцию ожирения стоит рассматривать как промежуточный этап подготовки к трансплантации почки. Одним из малоинвазивных методов лечения морбидного ожирения у больных с терминальной ХБП может явиться лапароскопическая рукавная гастрэктомия (слив-резекция желудка).

Цель: изучить клинические результаты лапароскопической редукции объема желудка пациентам с избыточной массой тела как этапа подготовки к трансплантации почки.

Материалы и методы. Пациентам с наличием морбидного ожирения из листа ожидания на трансплантацию почки от посмертного донора было рекомендовано снижение веса с помощью консервативных методов лечения (диета, дозированная физическая активность). При неэффективности было предложено оперативное лечение методом лапароскопической продольной резекции желудка с использованием линейного степлера. С сентября 2018 года по июнь 2021 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнено 22 оперативных вмешательства. Критерии включения пациента: наличие заболевания, приведшего к терминальной стадии ХБП, постановке в лист ожидания на трансплантацию почки; ИМТ > 30; отсутствие эффекта от консервативного лечения.

Результаты. В исследование включено 22 пациента, из них 12 мужчин (54,5%) и 10 женщин (45,5%), медиана возраста 48 [41; 53] лет, которые находились на программном гемодиализе 3 раза в неделю по 4 часа. Индекс массы тела пациентов до операции варьировал от 31 до 60,6 кг/м², медиана – 40,9 [36; 43] кг/м². Пациентам выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка с использованием линейного степлера. Медиана длительности операции составила 126 [106; 135] минут. Медиана продолжительности пребывания в стационаре составила 10 [8; 13] койко-дней. В течение 3 месяцев после операции ИМТ пациентов снизился на 17% (медиана ИМТ через 3 месяца – 34 [33; 37] кг/м²). Пациенты с ИМТ < 30 кг/м² были включены в лист ожидания на трансплантацию почки от посмертного донора.

Хирургические осложнения отмечены у 2 пациентов: в одном случае (6,25%) выявлена несостоятельность механического шва по линии резекции на 3-и сутки после операции, что потребовало выполнения лапаротомии, санации брюшной полости и ушивания дефекта стенки желудка, в одном случае (6,25%) сформировалась послеоперационная вентральная грыжа в проекции троакарной раны через 5 месяцев после операции. Шестерым пациентам с ИМТ < 30 кг/м² успешно выполнена трансплантация почки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациенты успешно выписаны из стационара.

Выводы: применение метода лапароскопической редукции объема желудка у пациентов с ХБП 5-й стадии показывает хорошие клинические результаты и позволит повысить доступность трансплантологической помощи пациентам с избыточной массой тела, имевших ранее относительные противопоказания к выполнению оперативных вмешательств.

ВЛИЯНИЕ АВТОМАТИЗАЦИИ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Нарбин А.В., Калачик О.В.

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

Введение. На современном этапе трансплантологии одним из не до конца реализованных методов повышения эффективности является оптимизация подбора пар «донор–реципиент». Совокупность факторов донора и реципиента характеризуется многовекторностью и их адекватный учет возможен только с использованием автоматизированных систем аллокации органов.

Цель работы: оценить результаты автоматизированного распределения трансплантатов почки в Республиканском листе ожидания.

Материалы и методы исследования. Распределение донорских органов в Республике Беларусь основано на социальных и медицинских принципах. Медицинские принципы включают баланс потенциала выживаемости трансплантата почки и реципиента; стратифицированный учет степени гистосовместимости между донором и реципиентом; сокращение времени холодовой консервации трансплантата почки; создание приоритетных условий трансплантации для пациентов с необходимостью экстренной трансплантации почки; учет прогноза начальной функции трансплантата почки. Социальными принципами являются приоритет пациентам, которые дольше ждали почечный трансплантат; учет территориальной совместимости донора и реципиента; повышение шансов на трансплантацию почки у пациентов с относительно редким фенотипом; приоритет высокосенсибилизированным пациентам; приоритет детям; приоритет пациентам, нуждающимся в трансплантации нескольких органов.

Для оценки принципов распределения донорских органов пациенты разделены на 2 группы: контроля (308 человек) и исследования (326 человек). Трансплантации выполнены в период с 2017-го по 2020 г. Период наблюдения составил 2 года после операции. Группы были сопоставимы по полу, возрасту донора и реципиента, типу диализотерапии.

Результаты и обсуждение. Установлено, что применение автоматизации при аллокации трансплантатов почки ассоциировано с сокращением медианы длительности нахождения пациентов в листе ожидания с 302 (149,5; 579) до 237,5 (107; 413) дней ($p = 0,38^*$ Mann–Whitney U-test). Территориальная совместимость донора и реципиента достигнута в 91 (27,91%) случае подбора, против 78 (25%) ($p = 0,47^{**}$ Fisher exact two tailed). В результате этого уменьшилось время холодовой консервации с 12 ч (9; 14) до 10 ч (8; 12) ($p = 0,38^*$). Доля пациентов с предсуществующими антиHLA-антителами увеличилась с 7,15% до 10,12% ($p = 0,20^{**}$). Статистически значимо увеличилась доля гомозиготных пациентов по HLA-B антигену с 8,1% до 13,2% ($p = 0,04^{**}$), и снизилось число случаев несовпадений по 2 и более HLA-антигенам с 76,6% до 64,7% ($p = 0,0012^{**}$). При этом разница в возрасте между донором и реципиентом сохранена в пределах 10-летнего интервала ($p = 0,89^*$).

Частота первичной функции трансплантата почки увеличилась с 54,38% до 57,95% ($p = 0,51^{**}$), а продолжительность госпитализации уменьшилась с 15 (9; 26) койко-дней, до 13 (8; 24) койко-дней ($p = 0,24^*$).

Выводы. Таким образом, автоматизированный отбор пар «донор–реципиент» на основе медицинских принципов с сохранением социально-справедливых подходов позволяет статистически значимо снизить число несовпадений по HLA-антигенам и увеличить шансы на трансплантацию почки гомозиготным пациентам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ЭКУЛИЗУМАБОМ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА С АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Иванова Е.С.¹, Артюхина Л.Ю.¹, Столяревич Е.С.^{1, 2, 3}, Виноградов В.Е.¹, Котенко О.Н.¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы

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

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва

Введение. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это орфанное заболевание, представляющее собой системную тромботическую микроангиопатию (ТМА) вследствие хронической неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента, с высокой частотой рецидивов после аллотрансплантации почки (АТП). В настоящее время применение экулизумаба пациентам с аГУС после АТП существенно улучшило выживаемость почечного трансплантата (ПТ).

Материалы и методы. В исследование было включено 10 реципиентов ПТ с установленным диагнозом «аГУС», которым была выполнена АТП в период с 2015-го по 2020 г. В 7 случаях трансплантация была первичной, 3 пациента были после повторной АТП, при этом предыдущие ПТ они потеряли вследствие аГУС. Пациентам выполнялся генетический анализ на панель аГУС. Все пациенты получали стандартную терапию экулизумабом в индукционном режиме 900 мг 1 раз в неделю в течение первых 4 недель, затем в поддерживающем режиме 1200 мг 1 раз в 2 недели. В зависимости от сроков начала лечения экулизумабом пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа была образована 6 пациентами, которым экулизумаб назначен с первого дня после АТП; во 2-ю группу входило 4 пациента, которые начали получать экулизумаб при развитии рецидива аГУС в ПТ, поскольку диагноз аГУС им был установлен уже после АТП непосредственно при рецидиве заболевания. В качестве базисной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) 6 пациентов получали такролимус, преднизолон, микофеноловую кислоту (ММФ); 1 пациент вместо ММФ получал эверолимус, у 3 пациентов была двухкомпонентная ИСТ – такролимус и преднизолон. У всех пациентов проводилась оценка клинических и лабораторных данных в режиме 1 раз в 2 недели. При возникновении клинических показаний 5 пациентам выполнялась биопсия ПТ.

Результаты. Патогенные мутации были обнаружены у 7 пациентов. У 2 пациентов выявлены антитела к фактору H.

У всех 6 пациентов 1-й группы сохранялась удовлетворительная функция ПТ (креатинин крови 119 ± 15 мкмоль/л, период наблюдения составил от 6 до 74 месяцев). В связи с появлением протеинурии двум пациентам была выполнена биопсия ПТ: у одного диагностировано хроническое антителоопосредованное отторжение, у другого – признаки диабетической нефропатии. У одного пациента через 2 года после АТП был обнаружен светлоклеточный рак ПТ, который был успешно прооперирован (выполнена резекция ПТ). Одна пациентка погибла от острого миелонобластного лейкоза с функционирующим ПТ.

Среди 4 пациентов 2-й группы у двух помимо ТМА в ПТ было диагностировано антителоопосредованное отторжение. У одного из них функция ПТ была утрачена вследствие прогрессирования антителоопосредованного отторжения. Средний уровень креатинина крови оставшихся 3 пациентов оказался значимо более высоким, чем в 1-й группе и составил 326 ± 121 мкмоль/л (период наблюдения от 3 до 15 месяцев).

Выводы. Терапия экулизумабом, инициированная сразу после АТП у пациентов с аГУС, высокоэффективна в предупреждении развития рецидива аГУС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ ДЕТАМ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА (ЖРД) В УСЛОВИЯХ РЕГИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА

Росоловский А.Н., Жарков Д.А., Коротких А.А., Прохоров Р.С., Порхунова О.Ю., Матвеев С.А., Абрамова Э.П., Сахарчук Л.В., Великанова М.Г.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ Фундаментальной и клинической уронефрологии, Саратов

Успешная трансплантация почки (ТП) является методом выбора лечения детей с хроническими заболеваниями почек (ХБП). В настоящее время благодаря совершенствованию иммуносупрессии и хирургической техники, профилактике и лечению инфекций, многопрофильному командному подходу в ведении данных пациентов результаты ТП у детей, особенно с использованием ЖРД, имеют лучшую долгосрочную выживаемость трансплантата по сравнению со взрослыми. Однако доступность этого вида помощи у детей значительно ниже.

Цель: продемонстрировать отдаленные результаты ТП детям от ЖРД в условиях регионального центра.

Материалы и методы. В клинике урологии СарГМУ им. В.И. Разумовского с 2008 г. инициирована педиатрическая программа ТП от ЖРД. Выявляемость ХБП в детской популяции в регионе 4,4–6,5 пациента в год на 1 миллион населения. В исходе заболевания превалировали аномалии развития мочевыводящих путей, типичный ГУС или гломерулонефрит с исходом в нефросклероз. В 3 случаях потребовалась би- или ипсилатеральная нефрэктомия. При изъятии донорского трансплантата использовалась лапароскопическая техника. Применялась стандартная 3-компонентная базисная иммуносупрессия с индукцией моно- или поликлональными антителами. Интраоперационных осложнений не отмечено.

Результаты. Проанализированы отдаленные результаты пересадки почки 9 пациентов, перенесших трансплантацию почки от ЖРД с 2008-го по 2020 г. Возраст реципиентов составил от 6 до 17 лет, вес от 10 до 59 кг. Во всех случаях наблюдалась удовлетворительная инициальная функция. Эпизодов острого отторжения в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Период наблюдения составил от 1 года до 13 лет, общая выживаемость реципиентов составила 100%. В одном случае у 17-летней пациентки отмечена потеря трансплантата в течение года на фоне некомплаентности. В остальных случаях функция пересаженной почки удовлетворительная, сывороточный креатинин в среднем составил 87 ± 31 мкмоль/л.

Заключение. ТП у детей от ЖРД демонстрирует преимущества в улучшении выживаемости, потенциала роста, когнитивного развития и качества жизни реципиентов по сравнению с трупной трансплантацией. Можно ожидать прогресса данного вида медицинской помощи у детей при условии оперативного решения вопросов как медицинского, так и организационного характера, продуктивного использования современных информационных технологий с целью расширения представлений о проблеме как у врачебного, так и у пациентского сообществ, улучшении качества пред- и посттрансплантационного ведения больных.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ В БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ (РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ): 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

Лавринюк Р.П., Шестюк А.М., Юрковский В.В., Лавринюк Е.П., Карпицкий А.С.

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

Введение. В Республике Беларусь трансплантологическая помощь начала осуществляться с 1970 года. Первая региональная программа по трансплантологии начала осуществляться в Брестской области с апреля 2011 года после открытия отделения координации забора органов и тканей для трансплантации и уже 20 мая 2011 года была проведена первая региональная трансплантация почки на базе Брестской областной больницы. За 10 лет существования программы трансплантации почки в Брестской области отмечен бурный рост в развитии как в сфере трансплантации органов (рост количества выполняемых трансплантаций более чем шесть раз), так и в области оперативных вмешательств на почках и гепатопанкреатобилиарной системе.

Цель: оценить результаты трансплантации почки в Брестской области за 10 лет.

Материалы и методы. В период с мая 2011 года по апрель 2021 года на базе УЗ «Брестская клиническая областная больница» выполнено 419 трансплантаций почки (ТП). Технически большинство трансплантаций почки – 402 из 419 (96%) выполнялось по классической методике, в 17 случаях (4%) использовали усовершенствованную методику уретероцистоанастомоза. В ряде случаев возникла необходимость в выполнении сложных сосудистых реконструкций (неанатомическая артериальная реваскуляризация ($n = 5$), венозная реваскуляризация ($n = 3$). Показанием к ТП явились хроническая почечная недостаточность, вызванная гломерулонефритом (53,8%), гипертензивной нефропатией (7%), тубуло-интерстициальными заболеваниями почек (12,8%), системными заболеваниями (7%), диабетической нефропатией (6,6%), поликистозной дегенерацией почек (8%), врожденными аномалиями развития почек (5,2%) и другими (2,2%).

Результаты. Разработан и внедрен алгоритм ТП при поликистозе почек (10-летняя выживаемость трансплантата – 69%). Общая частота послеоперационных осложнений составила: ранняя дисфункция трансплантата (26,5%), инфекционные (31%), иммунологические (14%). Общая выживаемость пациентов после трансплантации почки составляет: 1-летняя выживаемость – 98%, 3-летняя – 92%, 5-летняя – 83%.

Заключение. Развитие программы трансплантации почки в Брестской области (Республика Беларусь) явилось стимулом к развитию и внедрению новых методик и технологий в хирургии, анестезиологии и реаниматологии и других специальностях, способствовало увеличению спектра и качества выполняемых оперативных вмешательств, научных исследований и обеспечило подготовку высококвалифицированных медицинских и научных кадров.

ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Прокопенко Е.И.^{1, 2}, Никольская И.Г.², Гурьева В.М.², Ватазин А.В.¹, Губина Д.В.¹, Шестеро Е.В.¹

¹ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

² ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва

Беременность у пациенток, перенесших успешную трансплантацию почки (ТП), уже не является чрезвычайно редким событием, однако относится к категории высокого риска гестационных и перинатальных осложнений, а также неблагоприятных исходов. При наличии удовлетворительной функции трансплантата, отсутствии иммунологических и неиммунологических осложнений, планировании беременности и ведении ее с использованием персонализированного алгоритма частота благоприятных исходов повышается.

Целью исследования было изучение осложнений и исходов беременности у пациенток после ТП. Мы изучили 2 когорты женщин с трансплантированной почкой, у которых наступала беременность. Ретроспективную когорту составили 11 пациенток (ТП в 1987–1993 г.), у которых было 15 беременностей после ТП: у 8 женщин – по одной беременности, у 2 – по две, у 1 пациентки – три. В тот период иммуносупрессия во время гестации проводилась азатиоприном (Аза) и кортикостероидами (КС). Благоприятный исход имели 14 из 15 беременностей (93,3%), однако 5 из 11 (45,5%) женщин вернулись на гемодиализ через 1–6 лет после родов, при этом у 2 женщин дисфункция трансплантата имела уже на момент наступления беременности, однако они отказались от ее прерывания.

В когорту проспективного наблюдения вошли 11 беременностей у 10 пациенток, которым ТП была выполнена в 2006–2018 г. Возраст на момент ТП составил $27,4 \pm 6,0$ года, на момент родов – $34 \pm 5,1$ года. Все пациентки в период гестации получали такролимус или циклоспорин и КС (с Аза или без Аза). Родами закончились 9 (81,8%) беременностей, в двух случаях имелись ранние потери (выкидыш и неразвивающаяся беременность). Без учета ранних потерь благоприятный исход беременности наблюдался в 100% случаев. Частота преэклампсии составила 33,3%, задержки роста плода – 44,4%. Кесарево сечение выполнялось в 44,4% случаев. Медиана срока беременности на момент родов – 34 (мин. 26; макс. 38) недели, массы тела при рождении – 2225 (мин. 670; макс. 3300) г. Одна пациентка из 10 потеряла трансплантат, 1 – ушла из-под наблюдения, у 8 из 10 (80%) женщин функция почечного трансплантата остается удовлетворительной. Медиана срока наблюдения после родов – 23,3 (мин. 14,6; макс. 113) мес.

Таким образом, благоприятный исход беременности после ТП и сохранение удовлетворительной функции трансплантата после родов высоко вероятны при тщательном отборе пациенток и проведении прегравидарной подготовки, однако риск преэклампсии, внутриутробной задержки роста плода, досрочных родов и необходимости кесарева сечения выше, чем в общей популяции.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧКИ

Загайнов В.Е.¹, Каткова Н.Ю.², Васенин С.А.¹, Кукош В.М.², Муртазалиева М.С.¹, Паузина О.А.¹, Рябова Е.Н.¹, Липатов К.С.¹, Кучин Д.М.¹, Березко Д.Ю.¹, Корнева К.Г.², Рыжова Н.К.³

¹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, Нижний Новгород

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

³ ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», Нижний Новгород

Вопрос деторождения для пациенток, страдающих терминальной почечной недостаточностью является проблематичным, а при ХПН и диализе в исходе сахарного диабета I типа – недостижимым. Одномоментная трансплантация поджелудочной железы и почки позволяет не только корригировать ХПН и нарушения углеводного обмена, но и восстановить фертильность женщины.

В ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России программа трансплантации поджелудочной железы существует с 2016 года. Среди трансплантированных больных пациентке 25 лет с СД I типа 14.03.2019 г. выполнена симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки (расположение железы забрюшинное, портокавальный венозный отток, дуодено-еюноанастомоз; очень длинная железа – хвост в малом тазу; нормо- и гипогликемия на столе). Ранний послеоперационный период был осложнен лимфореей, обострением инфекции мочевыводящих путей, тонкокишечной непроходимостью, что потребовало оперативного вмешательства 03.04.2019 г. После успешного купирования осложнений 26.06.2019 г. пациентка выписана из стационара и наблюдалась у специалиста амбулаторного центра трансплантологии. В дальнейшем отмечались неоднократные обострения пиелонефрита трансплантата, вызванные *Kl. pneumoniae*. Учитывая инфекцию мочевыводящих путей, пришлось временно минимизировать иммуносупрессивную терапию в виде отмены микофеноловой кислоты. Пациентка принимала такролимус пролонгированного действия и глюкокортикостероиды. В течение 2020 г. функция трансплантированных органов была стабильной: креатинин $125,3 \pm 10,1$ мкмоль/л, мочевины $9,5 \pm 2,7$ ммоль/л, глюкоза $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л. В ноябре 2020 г. – незапланированная беременность. Обратилась на 6-й неделе беременности. Мультидисциплинарным консилиумом беременность решено пролонгировать. За время наблюдения однократно отмечалось обострение хронического пиелонефрита трансплантата, потребовавшее госпитализации. В дальнейшем роста микрофлоры и признаков воспаления в моче не было. Каждые 2 недели проводился лабораторный контроль. Развившаяся анемия (гемоглобин $92,2 \pm 7,3$ г/л) корригировалась назначением препаратов железа и эритропоэтинов. Функция трансплантата поджелудочной железы не страдала: глюкоза $5,49 \pm 1,45$ ммоль/л, гликозилированный гемоглобин $5,25 \pm 0,15\%$, С пептид $3,5 \pm 0,46$ нг/мл, липаза $26,38 \pm 8,41$ Ед./л, амилаза $26,01 \pm 9,28$ Ед./л. В 3-м триместре отмечено повышение уровня азотистых шлаков, средний уровень креатинина в течение беременности составил $150,86 \pm 25,76$ мкмоль/л, мочевины $9,18 \pm 1,21$ ммоль/л. За время наблюдения концентрация такролимуса была нестабильной – $6,83 \pm 3,15$ нг/мл. В мае 2021 г. была госпитализирована в перинатальный центр в связи с появлением болей в нижних отделах живота, артериальной гипертензии. 21.06.2021 г. на сроке 35 недель выполнено успешное родоразрешение методом кесарева сечения. Родилась здоровая девочка весом 2350 г, ростом 45 см. После родоразрешения функция трансплантированных органов стабильная.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ОСТРОГО АНТИТЕЛООПОСРЕДОВАННОГО ОТПОРЖЕНИЯ

Столяревич Е.С.^{1, 2}, Артюхина Л.Ю.¹, Иванова Е.С.¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы

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

Антителоопосредованное отторжение трансплантата является наиболее частой причиной утраты функции почечного трансплантата как в ранние, так и в отдаленные сроки после аллотрансплантации почки. Несмотря на единый для всех случаев антительного отторжения механизм повреждения, эта патология может проявляться различными морфологическими вариантами, характеризующимися различными клиническими проявлениями и темпом прогрессирования.

Цель настоящего исследования – оценить частоту встречаемости различных морфологических вариантов антителоопосредованного отторжения, а также выявить особенности их клинических проявлений и темпов прогрессирования.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты биопсий 202 пациентов (средний возраст – $42,3 \pm 12$ лет; М/Ж: 57% / 43%) с морфологически верифицированным антителоопосредованным отторжением трансплантата. Срок после АТП составлял $69,0 \pm 60,3$ мес. (от 5 дней до 25 лет, медиана – 58,5 мес.).

На основании особенностей морфологической картины, в соответствии с критериями, разработанными на основе кластерного анализа [Aubert O. J Am Soc Nephrol 30: 625–639, 2019], были выделены следующие варианты отторжения:

- 1) минимальное микроциркуляторное воспаление;
- 2) смешанный тип (клеточное + гуморальное отторжение);
- 3) сосудистый вариант;
- 4) изолированная трансплантационная гломерулопатия;
- 5) активное микроциркуляторное воспаление.

В выделенных группах оценивались основные демографические клинико-лабораторные показатели, а также темпы прогрессирования отторжения (по данным выживаемости трансплантатов). Длительность наблюдения составляла в среднем – $32,7 \pm 28$ мес. (медиана 28,1).

Результаты. Основные демографические, клинико-лабораторные и морфологические характеристики выделенных типов отторжения приведены в таблице.

	Мин. МЦВ (n = 57)	Смешанное (n = 49)	Сосудистое (n = 22)	ХТГ (n = 37)	Активное МЦВ (n = 38)
Срок (мес.), медиана	15	22,5	57,9	87,1	63,5
Креатинин (мкмоль/л), медиана	180	250	280	200	220
Протеинурия (г/сут), медиана	0,5	0,6	1,5	2,4	1,5
С1/СТ (среднее)	15%	20%	42%	30%	27%
РТС (среднее)	1,1	1,2	1,0	0,9	1,7
G (среднее)	0,9	0,9	0,5	1,7	1,9
CG (среднее)	0,5	0,4	0,7	1,7	1,4

Как видно из таблицы, минимальное МЦВ и смешанное отторжение было характерно для более ранних сроков. Снижение функции трансплантата было максимальным при смешанном и сосудистом вариантах отторжения, причем если в первом случае это было связано с высокой активностью

процесса, то во втором – с распространенностью нефросклероза. Выраженность протеинурии была максимальной при изолированной ХТГ.

Выживаемость трансплантатов при гуморальном отторжении в целом составляла 75%, 53% и 37% через 12, 24 и 60 мес. соответственно. Вероятность потери трансплантата коррелировала с морфологическим типом отторжения. Так, 5-летняя выживаемость составляла 65%, 47%, 31%, 12%, 9% (рис.).

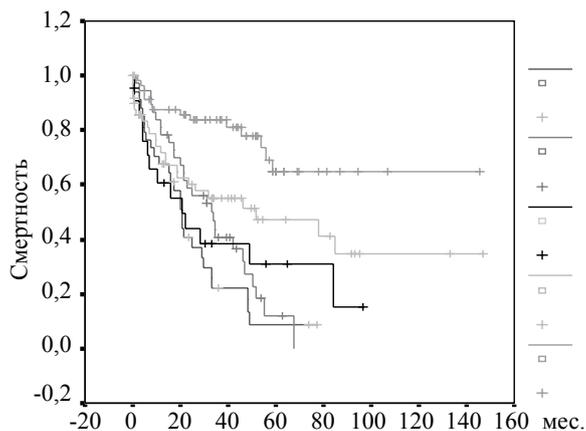


Рис. 5-летняя выживаемость трансплантатов почки

Заключение. Выделенные морфологические варианты гуморального отторжения различаются по клиническим проявлениям и характеру течения. Определение морфологических вариантов отторжения позволяет уточнить природу и характер повреждений почечного трансплантата, а также скорректировать подходы к терапии.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Смолякова М.В.¹, Митьковская Н.П.², Калачик О.В.¹

¹ ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь,

² ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

Цель исследования: разработать математический метод определения вероятности возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования. С целью определения предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий было обследовано 237 реципиентов через 6 месяцев после гетеротопической трансплантации трупной донорской почки, средний возраст которых был $47,1 \pm 10,8$ лет, 52,3% (n = 124) мужчин и 47,7% (n = 113) женщин. За трехлетний период наблюдения у 79 (33,3%) реципиентов произошли неблагоприятные сердечно-сосудистые события, остальные 158 (66,7%) составили группу контроля. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и традиционным факторам сердечно-сосудистого риска.

Полученные результаты. Реципиенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями имели более длительный анамнез хронической болезни почек, чем реципиенты без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, – $21,1 \pm 12,2$ лет против $16,6 \pm 9,6$ лет, $p < 0,01$. У реципиентов с сердечно-сосудистыми катастрофами чаще диагностировалось ожирение и снижение скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/ $1,73$ м², чем у реципиентов с несложненным послеоперационным периодом: 27,8% (n = 22) против 12,7% (n = 20) и 12,7% (n = 10) против 3,2% (n = 5) соответственно, $p < 0,01$. Частота встречаемости избыточного числа эритроцитов и повышенной концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови также была выше у реципиентов трансплантата почки с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, чем у пациентов группы контроля – 29,1% (n = 23) против 16,5% (n = 26), $p < 0,05$, и 27,8% (n = 22) против 11,4% (n = 18), $p < 0,01$ соответственно. При оценке липидограммы у реципиентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями были выявлены более высокие предшествующие уровни триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови – $1,70$ (1,30–2,50) против $1,45$ (1,08–1,80) ммоль/л и $2,97 \pm 0,88$ против $2,61 \pm 0,69$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$. Вышеописанные предикторы были включены в автоматизированную математическую регрессионную модель, позволяющую прогнозировать высокую вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при величине расчетного показателя, равной или выше 0,35. Чувствительность модели – 70,1%, специфичность – 76,5%.

Заключение. Использование математической модели, включающей длительность хронической болезни почек, наличие ожирения и эритроцитоза, скорость клубочковой фильтрации, концентрацию предшественника мозгового натрийуретического пептида и уровни триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови возможно с целью прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде.

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Трушкин Р.Н., Кантимеров Д.Ф., Исаев Т.К., Лубенников А.Е., Щеглов Н.Е., Губко А.А.

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

Введение. Трансплантация почки является золотым стандартом лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Пациенты, перенесшие трансплантацию почки, вдвое подвержены риску развития новообразований по сравнению с обычной популяцией. Несмотря на то, что заболеваемость почечно-клеточным раком у пациентов с трансплантированной почкой составляет всего 0,19–0,5%, данный клинический случай является сложным для врачей-урологов.

Современные методы лечения новообразований трансплантированной почки не отличаются от методов лечения рака собственных почек. Частота рецидивов после органосохраняющих операций сходна с таковой частотой в обычной популяции. Гистологически рак трансплантированной почки представлен светло-клеточным раком почки (45,7%), папиллярным раком почки (42,1%), хромофобным раком почки (3%), и другими видами рака (9,1%).

В 67,5% случаев выполняется резекция трансплантированной почки, радикальная нефрэктомия – в 19,4% случаев, чрескожная радиочастотная абляция – в 10,4% и чрескожная криоабляция – 2,4%. После органосохраняющих операций 7,6% пациентов возвращаются к диализу и у 6,1% пациентов развивается рецидив в последующие 2,85 года. У 3,6% развивается местный рецидив при среднем сроке наблюдения 3,12 года.

Методы. Мы провели 8 резекций трансплантированной почки с опухолью различной локализации и размерами, максимальный размер опухоли составил 107 мм, минимальный – 10 мм. Все операции проведены малоинвазивным методом – лапароскопическая резекция трансплантированной почки с опухолью. В одном случае выполнена интратенальная реконструкция мочевых путей.

Результаты. Среднее время операции – 194,88 мин (min 182 мин – max 210 мин), средняя кровопотеря – 98 мл. Послеоперационных кровотечение не отмечено. Уровень креатинина после операции составил 162,88 мкмоль/л (min 130 мкмоль/л – max 215 мкмоль/л). Среднее время пребывания в стационаре составило 9,2 дня. При гистологическом заключении преобладал папиллярно-клеточный рак почки – 62,8%, светло-клеточный рак составил 37,2%.

Заключение. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки является органосохраняющим методом лечения, направленным на сохранение функции почечного трансплантата и достижения онкологического результата.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ НЕФРЭКТОМИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Перлин Д.В., Дымков И.Н., Куликов П.А., Шамхалов Ш.Н.

ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волжский

Совершенствование иммуносупрессивной терапии значительно повысило выживаемость почечного аллотрансплантата. Наряду со снижением количества хирургических осложнений это привело к существенному уменьшению числа выполняемых нефрэктомий трансплантата. Тем не менее, необходимость в выполнении таких операций продолжает оставаться. Лапароскопические вмешательства занимают сегодня лидирующие позиции в современной хирургии, являясь методом выбора при выполнении большинства операций.

Нефрэктомия трансплантата кардинально отличается от удаления собственной почки, а именно искусственно измененной топографией органов в подвздошной области, выраженным фиброзом вокруг трансплантата, интимной близостью почечных сосудов к подвздошной артерии и вене, мочевому пузырю, толстому кишечнику.

Методика выполнения лапароскопической трансплантэктомии также существенно отличается от традиционной открытой операции. Последовательно мобилизуют толстый кишечник, визуализируют наружные подвздошные сосуды проксимально и дистально от зоны анастомозов (при анастомозе с наружной подвздошной артерией) или общую и внутреннюю подвздошную артерию (при анастомозе с внутренней подвздошной артерией). Только затем приступают к выделению сосудов трансплантата. Как правило, артерию клипируют пластиковыми клипсами, вену прошивают и пересекают степлером типа EndoGIA.

С 2010-го по 2020 год в нашей клинике было выполнено 11 трансплантэктомий в отдаленном периоде после операции. Из них традиционным открытым доступом – 8, лапароскопическим – 3. Показаниями к нефрэктомии были нефункционирующие почечные трансплантаты и необходимость полной отмены иммуносупрессии.

Таблица

Трансплантэктомии 2010–2020 гг.

Характеристики	Открытая методика n = 8	Лапароскопическая методика n = 3
Продолжительность операции (мин)	115 ± 31	118 ± 45
Объем кровопотери (мл)	338 ± 75	81 ± 44
Местные осложнения	1	0
Периоперационные общесоматические осложнения	1	0
Продолжительность перидуральной анестезии (часов)	33 ± 7	18 ± 6
Сроки госпитализации (дни)	15 ± 3	7 ± 2

Преимуществами лапароскопической методики трансплантэктомии являются меньшая кровопотеря во время операции, менее выраженный болевой синдром в раннем послеоперационном периоде, быстрое восстановление физической активности. Косметические преимущества отсутствуют в связи с наличием достаточно заметного рубца от предшествующей трансплантации в подвздошной области.

Учитывая относительно небольшое число трансплантэктомий, выполняемых в последние годы, выбор метода выполнения подобных вмешательств зависит от опыта лапароскопических вмешательств на крупных магистральных сосудах и остается за оперирующим хирургом. Возможно, улучшение косметического эффекта при лапароскопическом варианте стоит ожидать от применения интракорпоральной марцелляции.

РАЗВИТИЕ ПАПИЛЛЯРНОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В АЛЛОТРАНСПЛАНТАТЕ *DE NOVO* ЧЕРЕЗ 11 ЛЕТ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ванин А.Е.¹, Скворцов А.Е.^{1, 3}, Ананьев А.Н.^{1, 2}, Кутенков А.А.^{1, 2}, Дайнеко В.С.^{1, 2}, Кузьмин Д.О.^{1, 2}, Резник О.Н.^{1, 2, 3}

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

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

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель: представить клиническое наблюдение – случай развития папиллярного почечно-клеточного рака в аллотрансплантате *de novo* спустя 11 лет после пересадки почки от посмертного донора.

Материалы и методы. Пациенту Н., 50 лет, с диагнозом «хронический гломерулонефрит смешанного типа» 18.09.2010 г. выполнена правосторонняя нефрэктомия, трансплантация почки на правые подвздошные сосуды от посмертного донора. Функция трансплантата отсроченная. В январе 2020 года в связи с резким уменьшением объема диуреза, ухудшением общего состояния начата ЗПТ ГД. С этого же времени пациент отмечает увеличение трансплантата в размерах. С данной клинической картиной пациент поступил на отделение для дальнейшего обследования и лечения.

Материалы наблюдения. С целью подтверждения/исключения онкологического процесса выполнены следующие исследования: СА-125: 471 Е/мл > (0,0–35,0), СА 19,9: 4266,0 Е/мл > (0,0–37,0), NSE 28,2 мкг/л > (0,0–18,3), Альфа-фетопротеин 377,10 нг/мл > (0,00–6,65). По данным КТ почечного трансплантата: отмечается отрицательная КТ-динамика в виде появления в правой подвздошной области образования неоднородной структуры с наличием кистозного и солидного компонентов общими размерами 17,9 × 11,8 × 15,5 см. По данным КТ органов грудной клетки: в легочной ткани с обеих сторон определяются очаговые образования с четкими контурами. Пациенту выполнена нефрэктомия трансплантата. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Данные гистологического исследования: образование почки представлено папиллярной почечно-клеточной карциномой, тип 2, G4 по Fuhrman с обширными участками некроза. Определена стадия заболевания pT3N×M1(PUL). По жизненным показаниям пациенту назначено проведение иммунотерапии Пембролизумабом 200 мг 1 раз в 3 недели в сочетании с Акситинибом.

Выводы. Развитие новообразований в аллотрансплантате почки – относительно редкий случай. Послеоперационное наблюдение у реципиентов обычно не включает скрининг на новообразования почек, хотя, в настоящее время, в нескольких исследованиях рекомендуется ежегодно выполнять ультразвуковое исследование пересаженных и нативных почек на предмет неопластических изменений, что и подтверждает представленный клинический случай.

ФОРМИРОВАНИЕ УРЕТЕРОУРЕТЕРОАНАСТОМОЗА ПРИ ОТСУТСТВИИ РЕФЛЮКСА В СОБСТВЕННЫЙ МОЧЕТОЧНИК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Сайдулаев Д.А.¹, Богданов В.С.¹, Петряев М.А.¹, Карташев А.А.¹, Жариков А.А.¹, Садовников С.В.¹, Курбангулов И.Р.¹, Милосердов И.А.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Рефлюкс мочи в почечный трансплантат является частым осложнением в посттрансплантационном периоде у педиатрических пациентов. У детей с отсутствием патологии мочевыводящих путей формирование уретероуретероанастомоза при трансплантации почки дает возможность избежать возникновения данного осложнения в послеоперационном периоде.

Цель: представить описание формирования уретероуретероанастомоза при отсутствии рефлюкса в собственный мочеточник у детей-реципиентов почки.

Материалы и методы. Мальчику трех лет и девочке шести лет выполнена трансплантация почки. В первом случае выполнена трансплантация от живого родственного донора, во втором – от посмертного донора. В обоих случаях выполнялась нефрэктомия на ипсилатеральной стороне.

Результаты. В обоих случаях пациентам выполнена нефрэктомия с сохранением культи мочеточника, а затем трансплантация почки на соответствующей стороне с формированием уретероуретероанастомоза по типу «конец в конец» со стентированием мочеточника трансплантата. Длительность операции у ребенка 3 лет составила 173 минуты, у ребенка 6 лет – 205 минут. Длительность холодовой ишемии трансплантата в случае трансплантации от посмертного донора составила 14 часов 25 минут, при трансплантации от живого родственного донора – 52 минуты. Послеоперационный период протекал без осложнений. Срок послеоперационной госпитализации составил 11 койко-дней.

Длительность нахождения стента в мочеточнике составила 25 суток. По данным контрольного УЗИ, выполненного через 2 часа и через неделю после удаления стента, дилатации чашечно-лоханочной системы выявлено не было. При наполненном мочевом пузыре рефлюкса мочи в трансплантат не отмечено. За период наблюдения эпизодов инфекции мочевыводящих путей не наблюдалось.

Заключение. Формирование уретероуретероанастомоза у детей с удалением собственной почки на стороне трансплантации является перспективным способом профилактики урологических осложнений, таких как рефлюкс мочи в трансплантат.

РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ НА СРЕДНЕЙ ТРЕТИ МОЧЕТОЧНИКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

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

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

При обструктивной уропатии, если метод дренирования почки с последующим антеградным/ретроградным бужированием и стентированием мочеточника трансплантата неэффективны, используют реконструктивно-пластические оперативные вмешательства на мочевыводящих путях трансплантированной почки открытым или лапароскопическим методами.

Цель: представить описание реконструктивно-пластической операции на мочевыводящих путях трансплантированной почки.

Материалы и методы. Пациенту Т., 53 года, с диагнозом «хроническая болезнь почек 5-й стадии» в исходе аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек после билатеральной нефрэктомии выполнена трансплантация почки со стентированием мочеточника трансплантата. В послеоперационном периоде отмечалась отсроченная функция трансплантата, олигоурия, уровень азотистых шлаков плазмы снижался крайне медленно, диагностирован нефросклероз (50%), острый канальцевый некроз. Проведено 11 сеансов гемодиализа. Стент мочеточника трансплантата почки удален на 21-е сутки. На 43-е сутки отмечено восстановление функции трансплантата. Через 2 месяца после трансплантации почки диагностированы мочекаменная болезнь трансплантированной почки, камень верхней трети мочеточника трансплантата, некроз мочеточника трансплантата, мочево́й затек.

Результаты. Выполнены реконструктивно-пластическая операция на мочеточнике трансплантированной почки, удаление конкремента верхней трети мочеточника трансплантата, резекция мочеточника трансплантата, формирование уретероуретероанастомоза со стентированием мочеточника трансплантата, чрескожная пункционная нефростомия почечного трансплантата с целью дренирования чашечно-лоханочной системы и отведения мочи. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Заключение. Формирование уретероуретероанастомоза в верхней трети мочеточника трансплантата со стентированием и разгрузка чашечно-лоханочной системы нефростомическим дренажом возможны при перфоративном повреждении мочеточника вследствие длительного нахождения конкремента по причине отсутствия возможности использования мочеточника собственных почек.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРОТЯЖЕННОЙ СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Семенова Е.В.¹, Гулиев Б.Г.³, Владимиров П.А.², Винокуров А.Ю.², Алферов С.В.³, Вахитов К.М.², Карлов К.А.², Черняков И.С.²

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

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

³ ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург

Стриктура мочеточника в отдаленном периоде после трансплантации почки встречается в 3–8% случаев и может привести к потере почечного трансплантата.

Цель работы: выбрать оптимальную тактику лечения больной с почечным трансплантатом (ПТ) при выявлении стриктуры донорского мочеточника.

Материалы и методы. Пациент, женщина 59 лет. В анамнезе хронический гломерулонефрит. ХБП 5 ст. Гемодиализ в течение 11 месяцев с последующим выполнением аллотрансплантации трупной почки (АТП) на левые наружные подвздошные сосуды. Функция ПТ удовлетворительная (креатинин 0,110 ммоль/л). В послеоперационном периоде отмечалось развитие сахарного диабета (СД), индуцированного лекарственными препаратами, получала инсулинотерапию. Проводилась 3-компонентная иммуносупрессивная терапия (ИСТ): циклоспорин (Цс) – 150 мг, метилпреднизолон (МП) – 4 мг, микофеноловая кислота (МФК) – 1440 мг. Периодически регистрировалась ЦМВ-инфекция (10^2), по поводу чего получала валганцикловир. Через 13 лет после АТП внезапно прекратилось мочеотделение. Была госпитализирована в ГБУЗ «ЛЮКБ». Диагностировано ОПП ПТ 3 ст., пиелонефрит ПТ. Выявлена протяженная стриктура в н/3 донорского мочеточника. После установления нефростомы ОПП ПТ разрешилась. Диурез 1,7 л. Уровень креатинина нормализовался. Получала 2-х компонентную антибактериальную терапию. Произведена коррекция ИСТ: доза МФК снижена до 720 мг, Цс – 150 мг, МП – 4 мг. Больная была переведена в ГБУЗ «Городская Мариинская больница», где лапароскопически выполнено формирование неоуретеропиелоанастомоза нативным мочеточником. Через 3 недели рецидив лихорадки. При обследовании выявлено наличие пиелонефроза левой нативной почки, лапароскопически произведена нефрэктомия. В связи с нестабильностью концентрации Цс произведена конверсия на такролимус пролонгированного действия (концентрация такролимуса 4 нг/мл).

Результаты. Через 3 года после выполнения оперативных вмешательств функция ПТ удовлетворительная (креатинин – 0,098 ммоль/л, СКД EPI – 55 мл/мин), ЦМВ-инфекции не регистрируется. Получает ИСТ: такролимус пролонгированного действия – 1,5 мг/сут (конц. Тас 2,5 нг/мл), МП – 4 мг, МФК – 720 мг.

Заключение. Малоинвазивное хирургическое вмешательство является определяющим для сохранения функционирования почечного трансплантата.

У иммунокомпromетированных пациентов с наличием сахарного диабета во избежание нагноения необходимо одновременное выполнение нефрэктомии нативной почки при замещении донорского мочеточника нативным. Целесообразно оптимизировать иммуносупрессивную терапию для достижения стабилизации концентрации ингибиторов кальциневрина.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ НЕОУРЕТЕРОЦИСТОАНАСТОМОЗА НЕФРОТРАНСПЛАНТАТА ПО ПОВОДУ ПРОТЯЖЕННОЙ СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА

Загитов А.Р., Нуриахметов Р.Р., Мусин И.Р., Биганяков И.И., Ракипов И.Г., Мухаметова Р.Р.

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Уфа

Актуальность. Урологические осложнения после трансплантации почки составляют до 7–20% и являются одной из основных причин ухудшения результатов операций, потери трансплантатов и гибели реципиентов как в ранние, так и в отдаленные сроки.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения и диагностики стриктуры мочеточника у пациента с трансплантированной почкой.

Материал и методы. Представляем клинический случай реконструкции неоуретероцистоанастомоза по поводу протяженной стриктуры мочеточника нефротрансплантата. Больной Л., 1986 года рождения. Диагноз: «ХБП V стадии, диабетическая нефропатия с исходом в нефросклероз; сахарный диабет I типа». 12.05.2018 г. проведена аллотрансплантация трупной почки. При выписке функция трансплантата первичная, удовлетворительная. Через 2 месяца, в связи с ухудшением состояния, пациент экстренно госпитализирован с явлениями уремии интоксикации. Пациенту ввиду дисфункции трансплантата почки и нарастания расширения ЧЛС, потребовалось в экстренном порядке 27.07.2018 г. выполнение чрескожной пункционной нефростомии трансплантата под УЗИ-контролем. 31.07.2018 г. проведены фистулография, антеградное стентирование мочеточника нефротрансплантата. Функция трансплантата почки восстановлена. По результатам антеградной пиелографии выявлена стриктура мочеточника трансплантированной почки протяженностью до 3 см в дистальном отделе. Выполнена КТ нефротрансплантата: определяется двойная петля стента в лоханке и мочевом пузыре. Признаки дисфункции стента. Учитывая неэффективность малоинвазивных эндоурологических процедур и высокий риск потери нефротрансплантата, 14.12.2018 г. была выполнена реконструкция неоуретероцистоанастомоза открытым способом. Послеоперационный период протекал гладко и без осложнений. Проводилась стандартная иммуносупрессивная терапия. На 14-е сутки выполнена антеградная пиелоуретерография, по результатам которой пассаж контрастного препарата не нарушен, в связи с этим нефростома удалена. При сроке наблюдения 18 месяцев пациент наблюдается один раз в месяц амбулаторно, госпитализаций в стационар не было. По результатам контрольных УЗИ трансплантированной почки расширения ЧЛС не отмечается, дисфункции трансплантата и рецидива стриктуры мочеточника также не выявлено.

Заключение и выводы. Показанием к реконструкции неоуретероцистоанастомоза являются протяженная стриктура мочеточника и неэффективность малоинвазивных эндоурологических процедур в устранении препятствий оттоку мочи.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГИПОПЛАЗИРОВАННОЙ ПОЧКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

*Галеев Ш.Р.¹, Цирульникова О.М.^{2,3}, Сапожников А.Д.¹, Николаев А.Ю.¹,
Тайлер К.Г.¹, Шульгин Р.Е.¹*

¹ Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский

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

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

По данным XII регистра Российского трансплантологического общества за последние 10 лет в два раза выросло количество трансплантаций почки (ТП), выполненных от посмертных доноров (с 674 в 2009 г. до 1290 в 2019 г.), а от прижизненного родственного донора (ПРД) остается практически неизменным, составляя ежегодно в среднем 190. В то же время нельзя недооценивать возможности ТП от ПРД в структуре помощи пациентам с терминальными заболеваниями почки. Общеизвестно, что в качестве донорской используют менее функциональную почку, для чего на этапе обследования ПРД проводится компьютерная томография, а при асимметрии более 2 см – нефросцинтиграфия.

Цель: представить клинический случай ТП от ПРД при выраженной асимметрии функции почек.

Материалы и методы. В филиале ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России 11.02.2021 г. выполнена ТП от дочери отцу. Донор: пол женский, возраст – 21 год, группа крови А(II), СКФ по СКД-ЕРІ 103 мл/мин/1,73 м². Реципиент: пол мужской, возраст 52 года, группа крови А_{2b}(II), заместительная почечная терапия программным гемодиализом в течение 7 месяцев перед трансплантацией. Лимфоцитотоксический тест от 10.02.2021 г. отрицательный, 2 miss match по системе HLA. При предоперационном обследовании у донора был установлен диагноз «гипоплазия правой почки» (размер правой почки – 87 × 46 × 40 мм, левой – 118 × 63 × 50 мм, относительный вклад правой почки 28,7%, рСКФ правой почки 29,6 мл/мин/1,73 м²). Общесоматических противопоказаний к приниженому донорству почки выявлено не было. Донор и реципиент были предупреждены о рисках, связанных с трансплантацией гипоплазированной правой почки, было получено информированное согласие.

Результаты. Выполнена стандартная трансплантация. В первые часы после операции у пациента возникла стойкая артериальная гипертензия до 230/120 мм. рт. ст., плохо контролируемая применением комбинацией внутривенных антигипертензивных препаратов. При УЗДС трансплантата зарегистрировано исчезновение диастолического кровотока. Развилась олигурия. Стабилизация АД достигнута к 4-м суткам, восстановление диуреза – к 6-м суткам, диастолический кровоток зарегистрирован на 16-е сутки, снижение креатинина – на 27-е сутки. К 34-м суткам после ТП креатинин достиг значений 185 мкмоль/л. При очередном плановом осмотре на 96-е сутки уровень креатинина составил 157 мкмоль/л, СКФ по СКД-ЕРІ – 48 мл/мин/1,73 м². Размер почки при УЗИ – 9,8 × 5,5 × 5,1 мм.

Выводы. Клинический случай демонстрирует удовлетворительный краткосрочный результат ТП от ПРД, выходящего за стандартные критерии. Отсроченная на 25 дней функция, вероятно, связана с периодом адаптации донорского органа к возросшему объемному кровотоку. Полученный результат демонстрирует, что гипоплазированный орган молодого реципиента имеет функциональный резерв, позволяющий за счет гиперфльтрации обеспечить приемлемую функцию почечного трансплантата у реципиента.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЛЕОГРАНУЛЕМЫ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Шульгин Р.Е., Галеев Ш.Р., Бижиев Ш.Ю., Гадаборшев Д.М.

Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский

Олеогранулема наружных половых органов у мужчин остается актуальной проблемой современной урологии в связи с появлением новых случаев. Заболевание проявляется воспалительными и трофическими изменениями кожного покрова и фасции полового члена (вследствие подкожного введения маслянистых веществ) и образованием плотных инфильтратов на теле полового члена с последующей рубцовой деформацией органа, отеком и болью при эрекции (*Bjurlin M.A. et al., 2010*). Описанных в литературе случаев олеогранулемы у пациентов с трансплантированной почкой нами обнаружено не было.

Цель: представить клинический случай пациента с трансплантированной трупной почкой, находящегося на 3-компонентной иммуносупрессивной терапии, перенесшего 2-этапную реконструктивно-пластическую операцию по поводу тяжелой формы олеогранулемы полового члена, мошонки и мягких тканей надлобковой области.

Материалы и методы. Пациент Г., 42 года, с 18.03.2010 г. диагностирована терминальная стадия ХПН как исход неverifiedированного хронического гломерулонефрита. Пациенту 29.09.2010 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки, иммуносупрессия обеспечена 3-компонентной схемой (такролимус, микофеноловая кислота, метилпреднизолон). Из анамнеза: в 2008 и 2012 годах самостоятельно вводил в область полового члена вазелиновую мазь суммарным объемом около 25 мл. С 2017 года стало отмечаться прогрессивное увеличение объемов мошонки и полового члена за счет плотного инфильтрата. С 2019 года на мягкие ткани надлобковой области и крайнюю плоть распространилось инфильтративное воспаление, приводящее к невозможности открытия головки полового члена.

Результаты. В филиале г. Волжский 10.11.2020 г. выполнен 1-й этап оперативного лечения: иссечение измененных тканей мошонки, полового члена и передней брюшной стенки надлонной области с укрытием полового члена кожей промежности и погружением яичек под кожу медиальной поверхности бедер. Масса удаленных тканей составила 2472 г. Через 8 месяцев, 10.06.2021 г., выполнен 2-й этап лечения: высвобождение полового члена путем U-образного разреза с ушиванием раневого дефекта в продольном направлении. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление частично вторичным натяжением в зоне корня полового члена. Отмечено восстановление эректильной функции. За весь посттрансплантационный период, в том числе и в периоперационных периодах, функция почечного трансплантата оставалась удовлетворительной. Иммуносупрессивная терапия оставалась без изменений.

Выводы. Клинический случай демонстрирует агрессивное тяжелое течение олеогранулемы наружных половых органов у пациента после аллотрансплантации почки, возможность эффективного хирургического лечения с дальнейшим восстановлением физиологической, анатомической и социальных функций.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

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

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Цель: снизить частоту инфекционных осложнений после трансплантации почки путем внедрения в клиническую практику протокола профилактики Боткинской больницы.

Материал и методы. С декабря 2018 года по май 2021 года в отделении трансплантации органов и/или тканей человека выполнено 192 трансплантации почки от посмертного донора. С целью снижения частоты возникновения инфекционных осложнений в клиническую практику внедрен протокол профилактики Боткинской больницы, который заключается в использовании интраоперационной санации полости мочевого пузыря раствором антисептика и удалении внутреннего мочеточникового стента на 14-е послеоперационные сутки. Для оценки эффективности данного протокола проведено проспективное рандомизированное исследование, в I группу вошло 35 пациентов, кому применялся протокол Боткинской больницы, во II группу – 35 пациентов, кому не применялась интраоперационная санация полости мочевого пузыря, мочеточниковый стент удалялся на 21-е сутки или позднее.

Результаты. Послеоперационной летальности и несостоятельности неоцистоуретероанастомоза в обеих группах не зафиксировано. Инфекция мочевыводящего тракта зафиксирована в 2,8% и 28,6% ($p = 0,001$) соответственно, раневые инфекционные осложнения в 0 и 11,4% ($p = 0,002$) соответственно, средний койко-день – 10,45 и 17,57 ($p = 0,04$) соответственно.

Выводы. Применение протокола Боткинской больницы безопасно и позволяет снизить частоту развития инфекционных осложнений после трансплантации почки, что позволяет рекомендовать его использование в широкой клинической практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ПАЦИЕНТАМ ВЫСОКОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА В НМИЦ ТИО

Милосердов И.А.^{1, 2}, Богданов В.С.¹, Егорова Е.Т.¹, Сайдулаев Д.А.¹, Багдасарян А.Р.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

В настоящее время выполнение трансплантации почки пациентам с высоким иммунологическим риском является одной из сложных проблем, поскольку данная группа пациентов имеет более высокую частоту отторжения и низкую выживаемость почечного трансплантата. Кроме того, такие пациенты находятся в листе ожидания значительно дольше не иммунизированных пациентов, а в некоторых случаях трансплантация не представляется возможной в связи с отсутствием отрицательного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы.

Цель работы: провести ретроспективный анализ результатов трансплантации почки пациентам высокого иммунологического риска, оценить частоту осложнений, выживаемость реципиентов и трансплантатов.

Материалы и методы. В период с июля 2015 г. по декабрь 2017 г. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 29 трансплантаций почки: 12 (41%) пациентам мужского пола и 17 (59%) – женского пола, с высоким уровнем предсуществующих антител в анамнезе (PRA тах больше 50%). Медиана возраста реципиентов почки составила 39,5 [35; 48] года. Медиана возраста донора почки составила 45 [40; 52,75] лет, медиана уровня креатинина в крови донора на момент изъятия – 99 [82; 109] мкмоль/л. Из 29 доноров 9 (31%) были женского пола, 20 (69%) – мужского пола. Медиана длительности операции трансплантации почки составила 170 [145; 205] минут, медиана кровопотери 150 [137; 262] мл, медиана холодовой ишемии составила 12,25 [11; 13,3] часа. Срок наблюдения составил от 42 до 67 месяцев, медиана 54 [51; 58] месяца.

Шести пациентам (21%) в связи с высоким уровнем предсуществующих антител (PRA > 80%) была выполнена десенсибилизация, включавшая сеансы терапевтического плазмообмена, с последующим введением ритуксимаба в дозировке 375 мг/м².

Индукция иммуносупрессии четырем пациентам проводилась иммуноглобулином антитимоцитарным кроличьим в дозировке 1–1,5 мг/кг/сут и 25 пациентам иммуноглобулином антитимоцитарным кроличьим в дозировке 10 мг/кг/сут в течение 10 дней после трансплантации почки, а также метилпреднизолоном в дозировке 10 мг/кг. Все пациенты получали трехкомпонентную поддерживающую иммуносупрессивную терапию (такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон).

Результаты. У пациентов при обследовании (июнь 2021 г.) медиана уровня креатинина в плазме крови составила 95 [102; 127] мкмоль/л, мочевины – 9 [8; 10] ммоль/л.

Частота отторжений за период наблюдения составила 14% (4 случая). В 2 случаях имело место гуморальное отторжение (AMR 1), в 1 случае – клеточное (тип 2А по классификации Banff) и в 1 случае – смешанное отторжение (2А + AMR 1). Для лечения гуморального компонента отторжения применялся ритуксимаб в дозировке 375 мг/м² поверхности тела, иммуноглобулин в курсовой дозе 2 г/кг в течение 5 дней, а также проводилось от 3 до 5 сеансов терапевтического плазмообмена под контролем уровня анти-HLA антител, а для лечения клеточного компонента применялась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозировке 10 мг/кг массы тела трехкратно один раз в день, а также антитимоцитарные антитела в дозировке 2 мг/кг/сут в течение 7–10 дней.

Выживаемость трансплантатов – 72,4% оценивали в отношении двух событий: летального исхода на фоне основного заболевания (3 пациента, что составляет 10,3% от общего числа трансплантаций), а также потери трансплантата в связи с утратой его функции (5 пациентов, 17,2%).

Выводы. Представленная методика подготовки и послеоперационного лечения позволяет выполнить трансплантацию почки пациентам с высоким иммунологическим риском, а также обладает хорошими клиническими результатами в отдаленном послеоперационном периоде.

JS-ПОЛИОМАВИРУСНАЯ НЕФРОПАТИЯ У РЕЦИПИЕНТА ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Титов Д.А.¹, Артюхина Л.Ю.¹, Столяревич Е.С.¹⁻³, Фролова Н.Ф.¹, Котенко О.Н.^{1, 4}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы

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

³ ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва

⁴ ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Введение. Полиомавирусная нефропатия почечного трансплантата (ПТ) встречается от 1 до 10%, частота потери ПТ достигает 80%. Полиомавирусы – семейство безоболочечных ДНК-содержащих вирусов *Papovoviridae* (разновидности: ВК и JS, SV40 полиомавирусы), индуцирующих развитие полиомавирусной нефропатии почечного трансплантата (ПТ) с быстро прогрессирующей дисфункцией трансплантата, резистентной к терапии.

Преимущественно выявляется ВК-полиомавирус, значительно реже – JS и SV40. Бессимптомная ВК-вирурия выявляется от 10 до 28% среди реципиентов ПТ, полиомавирусная нефропатия ПТ развивается у 5–10%, чаще в течение первого года после АТП. Бессимптомная вирурия JS наблюдалась у 20–25% реципиентов ПТ, развитие полиомавирусной нефропатии – единичные случаи.

Клинический случай. Пациент К., 51 год, реципиент ПТ. Аллотрансплантация почки (АТП) выполнена 18.12.18 г. в связи с ТХПН в исходе хронического гломерулонефрита. Функция ПТ стабильно удовлетворительная. В декабре 2020 г. перенес тяжелую коронавирусную инфекцию COVID-19 с пневмонией (КТ-паттерн 3–4-й ст.). Базовая иммуносупрессивная терапия (ИСТ) минимизировалась. Проводилась патогенетическая терапия антиинтерлейкиновыми препаратами (тоцилизумаб), введение кортикостероидов. Выписан в январе 2021 г. с удовлетворительной функцией ПТ. В марте 2021 г. – быстро прогрессирующая дисфункция ПТ до диализ-потребных значений, макрогематурия, резкое увеличение в размерах ПТ (без очаговой деструкции и нарушения уродинамики по УЗИ и МРТ). Начаты сеансы гемодиализа. С учетом угрозы разрыва ПТ биопсия отложена, проводилась пульс-терапия метипредом. Ситуация трактовалась как отторжение с учетом минимизации ИСТ на период COVID-19. После нормализации размеров ПТ выполнена биопсия, по данным которой наиболее вероятно острое отторжение трансплантата 1b, однако не исключались и другие причины острого интерстициального процесса, в том числе вирусное поражение ПТ. С учетом тяжелой быстро прогрессирующей дисфункции ПТ, отсутствия ответа на терапию кортикостероидами, без тенденции к восстановлению функции ПТ, заподозрена полиомавирусная нефропатия. Проведена диагностика на полиомавирусную инфекцию: ВК – отрицательно, JS – положительно. Несмотря на проводимую терапию (минимизация ИСТ, инфузии иммуноглобулина), функция ПТ была безвозвратно утрачена, продолжен ПГД.

Выводы. Полиомавирусная инфекция представляет серьезную угрозу в связи с развитием фатальной, необратимой дисфункции ПТ. При выявлении морфологически картины острого тубулоинтерстициального нефрита / интерстициального клеточного отторжения необходимо исключать вирусное поражение ПТ даже при отсутствии видимых вирусных включений.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СЕАНСОВ ГЕМОДИАЛИЗА ПРИ ИСКЛЮЧЕНИИ ИЗ СОСТАВА ДИАЛИЗИРУЮЩЕЙ ЖИДКОСТИ АЦЕТАТНОГО ИОНА

Строков А.Г.^{1, 2}, Поз Я.Л.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

В современной клинической практике бикарбонатная диализирующая жидкость и концентраты, из которых она готовится в системе пропорционального смешивания аппарата для гемодиализа, содержат определенное количество кислоты, необходимой для приведения кислотности диализата к физиологическим значениям и предупреждения выпадения солей жесткости в системе гидравлики. Традиционно наиболее широко используемой кислотой является уксусная, однако наличие в диализате ацетатного иона в концентрации 3 ммоль/л и выше, по литературным данным, может приводить к определенным осложнениям, в частности – интрадиализной гипотензии.

В данном исследовании оценивалось течение сеансов гемодиализа у 24 стабильных пациентов (14 мужчин и 10 женщин в возрасте от 22 до 69 лет, в среднем – 52 года), находящихся на программном гемодиализе не менее 15 месяцев, на протяжении 3 месяцев до перевода на лечение безацетатной диализирующей жидкостью и 3 месяцев после перевода. В ходе сеансов в автоматическом режиме с интервалом 20 минут фиксировались АД и ЧСС, для определения возможного влияния метаболического компонента коррекции ацидоза дважды в месяц исследовалось пре- и постдиализное содержание бикарбоната в плазме. Эффективность сеансов определялась методом ионного диализанса.

После перевода на лечение с безацетатным диализатом отмечалось снижение частоты эпизодов интрадиализной гипотензии с 11,2% до 7,6% всех сеансов лечения за 3 месяца. Средний показатель САД за 1 сеанс гемодиализа имел тенденцию к повышению после перевода ($103,2 \pm 2,04$ против $107,3 \pm 1,91$ мм рт. ст.), не достигшую статистической значимости ($p = 0,14$). Эффективность сеансов по среднему показателю Kt/V также существенно не изменилась ($1,48 \pm 0,03$ против $1,46 \pm 0,01$, $p = 0,53$). Средние концентрации бикарбоната в плазме крови пациентов статистически значимо не различались как до ($19,48 \pm 1,1$ при использовании стандартного диализирующего раствора и $20,35 \pm 1,3$ при применении безацетатного диализата, $p = 0,61$) так и после сеанса гемодиализа ($25,1 \pm 1,0$ ммоль/л и $26,2 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно, $p = 0,48$).

Таким образом, использование диализирующей жидкости, не содержащей ацетатный ион, позволяет снизить частоту интрадиализной гипотензии – наиболее частого осложнения гемодиализа. При этом эффективность сеансов лечения и адекватность коррекции ацидоза не претерпевают существенных изменений. Необходимо отметить, что замена уксусной кислоты в составе кислотного компонента бикарбонатного концентрата на соляную может быть сопряжена с определенными техническими сложностями, обусловленными большей агрессивностью последней, из-за чего могут страдать некоторые элементы систем приготовления и подачи кислотного концентрата, что подтвердила и наша практика. В таких случаях необходима замена этих элементов на устойчивые к коррозии изделия.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Шабунин А.В.^{1, 2}, Минина М.Г.¹, Дроздов П.А.¹, Нестеренко И.В.¹, Макеев Д.А.¹, Журавель О.С.²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»

² РМАНПО

Цель: снизить частоту отсроченной функции почечного трансплантата путем использования гипотермической оксигенированной перфузии.

Материал и методы. С декабря 2018 года по май 2021 года в отделении трансплантации органов и/или тканей человека выполнено 192 трансплантации почки от посмертного донора. С целью снижения частоты развития отсроченной функции почечного трансплантата нами внедрена программа гипотермической оксигенированной перфузии, для этой цели использовали аппарат искусственного кровообращения. Для оценки эффективности данной программы проведено проспективное рандомизированное исследование, в I группу вошли 10 пациентов, которым применялась гипотермическая оксигенированная перфузия, во II группу – 10 пациентов, у кого применялась статическая холододовая консервация. Все доноры были расценены как доноры с расширенными критериями. Группы были сравнимы по основным показателям.

Результаты. Послеоперационной летальности в обеих группах не зафиксировано. За счет применения гипотермической оксигенированной перфузии в первой группе достоверно снизилось время статической холододовой перфузии – 423,11 и 612,33 минуты соответственно ($p = 0,012$), что привело к снижению частоты отсроченной функции почечного трансплантата – 10% и 30% ($p = 0,005$) соответственно, что привело к снижению среднего послеоперационного койко-дня – 14,24 и 19,45 соответственно ($p = 0,036$).

Выводы. Первый опыт замещения статической холододовой консервации гипотермической оксигенированной машинной перфузией показал безопасность данной методики у реципиентов почечного трансплантата. Низкие показатели послеоперационных осложнений и ранней дисфункции почечного трансплантата позволяют сделать осторожный вывод об эффективности данной методики, которая должна будет быть доказана будущими исследованиями.

ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, СОПУТСТВУЮЩЕГО ТРАНСПЛАНТАЦИИ, С ПОМОЩЬЮ ОГРАНИЧЕНИЯ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ

Андрианова Н.В.¹, Зорова Л.Д.^{1, 2}, Певзнер И.Б.^{1, 2}, Попков В.А.^{1, 2}, Силачев Д.Н.^{1, 2}, Зоров Д.Б.^{1, 2}, Плотников Е.Ю.^{1, 2}

¹ НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой угрожающее жизни патологическое состояние, с которым сталкивается более 10% населения по всему миру. Терминальная стадия ХБП является одним из основных показаний к трансплантации почек. Однако при трансплантации почек неизбежно происходит ишемически-реперфузионное повреждение ткани, которое серьезно влияет на последующее функционирование и приживление трансплантированного органа. В связи с этим идет активная разработка методов смягчения последствий данного состояния. В качестве одного из терапевтических подходов изучается ограничение калорийности питания (ОКП), которое способствует увеличению толерантности органов к ишемическому повреждению.

В данной работе было исследовано нефропротекторное действие ОКП при ишемическом почечном повреждении, которое моделировали на животных с помощью унилатеральной ишемии/реперфузии с контралатеральной нефрэктомией. Эксперименты проводили на самцах крыс молодого (3–4 месяца), взрослого (12 месяцев) и старого (20–23 месяца) возраста. ОКП моделировали путем уменьшения количества потребляемого корма на 25% или 35% в течение 4 или 8 недель. В ходе работы была проведена оптимизация протоколов ОКП на молодых крысах и выявлен режим питания, который обладал наибольшим защитным действием на почечную ткань при ишемическом повреждении. Кроме того, было осуществлено сравнение эффективности ОКП на крысах разного возраста, а также проведен анализ молекулярных механизмов, которые лежат в основе защитных эффектов ОКП.

Было показано, что ОКП на молодых животных обладает выраженным нефропротекторным действием на почку при ишемическом повреждении. Защитные эффекты ОКП у молодых крыс сопровождались активацией аутофагосомально-лизосомальной системы, нормализацией работы митохондрий и снижением интенсивности окислительного стресса. При старении, наоборот, наблюдалось нарушение работы аутофагосомально-лизосомальной системы, ухудшение функционирования митохондрий, накопление липофусцина, а также снижение пролиферативных свойств эпителиальных клеток канальцев, что было ассоциировано с ухудшением нефропротекторного действия ОКП. Тем не менее даже у старых животных ОКП нормализовало работу митохондрий, снижало содержание активных форм кислорода и уровень карбонилированных белков, что говорит о высоком потенциале ОКП для защиты трансплантируемой почки.

Работа поддержана грантом РФФ № 21-75-30009.

**6. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ,
 ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

АНАЛИТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Иткин Г.П.¹, Сырбу А.И.², Кулешов А.П.¹

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

² Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва

Несмотря на успешный клинический опыт использования насосов вспомогательного кровообращения (НВК) продолжают работы по улучшению характеристик и минимизации побочных эффектов. Построение математической модели, описывающей многоуровневую систему регуляции кровообращения, позволит произвести оценку работы систем НВК в широком диапазоне изменения параметров сердечно-сосудистой системы от нормы к патологии.

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, 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. На модели мы воспроизводили различные физиологические состояния организма: физическую нагрузку (по уровню потребления кислорода в диапазоне от 4 мл/с до 20 мл/с), кровопотерю, изменение частоты сокращений сердца (брадикардия, норма, тахикардия), введение катехоламинов, а также оценивали влияние НВК на гемодинамику при различной степени сердечной недостаточности.

В результате моделирования физической активности среднее артериальное давление повысилось со 100 мм рт. ст. до 140 мм рт. ст. в течение 30 с, а минутный объем крови увеличился примерно в три раза. Аналогичные цифры получены при моделировании нервной стимуляции. При моделировании сердечной недостаточности среднее артериальное давление уменьшалось до 70 мм рт. ст. При включении НВК в модель артериальное давление и минутный объем крови возвращались к уровню физиологической нормы, а кислородный долг снижался почти до нуля.

Данная модель позволяет произвести оценку взаимодействия НВК и системы кровообращения в широком диапазоне изменения параметров сердечно-сосудистой системы с целью создания алгоритмической базы для построения адаптивной системы управления НВК.

НОВЫЙ МЕТОД ЛОКАЛЬНОГО СНИЖЕНИЯ ВЕНОЗНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОБЛАСТИ ВЫХОДА ЛИМФЫ ИЗ ГРУДНОГО ПРОТОКА

Иткин Г.П., Бучнев А.С., Кулешов А.П., Дробышев А.А.

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

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) является наиболее частой причиной как экстренной, так и повторной госпитализации пожилых людей, необходимости проведения интенсивной терапии и сопровождается высокой смертностью данных пациентов. ОДСН часто сопровождается кардиогенным отеком легких, при котором возрастает капиллярное давление и образуется застой жидкости. В таких условиях нагрузка на лимфатическую систему (ЛС) увеличивается в 2–5 раз. При этом центральное венозное давление (ЦВД) достигает среднего уровня 20 мм рт. ст., что способствует блокировке оттока лимфы в вены. В настоящее время основным методом снижения перегрузки интерстициальной жидкостью ЛС и снижения отека является применение фармацевтических препаратов, таких как петлевые диуретики и/или вазодилататоры. При этом до 20–50% госпитализированных пациентов с ОДСН могут проявлять диуретическую резистентность.

Метод основан на введении специализированного катетера через левую яремную вену в левую плечеголовную вену. Катетер предназначен для циклического забора крови из зоны выхода лимфы в венозную систему и выброса ее в плечеголовную вену. С этой целью катетер имеет выходной клапан на дистальном конце катетера и проксимальнее него надувной баллончик-ограничитель, а в зоне выхода лимфы из грудного потока – входной клапан. Катетер подключен к системе гидравлического пульсатора, который регулирует параметры вакуума и давление для забора и выброса крови.

В фазе всасывания крови входной клапан открыт, а выходной закрыт. Кровь перемещается из катетера к пульсатору из области слияния левой внутренней яремной и левой подключичной вен. В фазе выброса крови входной клапан закрыт, а выходной открыт. Кровь выталкивается пульсатором в левую плечеголовную вену. При этом сохраняется необходимый баланс потока венозной циркуляции.

На основании данной концепции был спроектирован гидродинамический стенд, имитирующий верхний отдел венозной системы. В стенд введен венозный катетер с клапанами и баллончиком-ограничителем. Наружный конец катетера подключался к пульсатору, представляющего собой бесклапанный насос с пневматическим приводом.

При работе пульсатора ЦВД в режиме всасывания снижалось до 0 мм рт. ст., что создало условия для дренажа лимфы в венозную систему. Регулируя длительность фазы всасывания, метод позволяет оператору изменять объем дренажа лимфы в зависимости от состояния пациента.

СИСТЕМА ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА НА БАЗЕ ПОСТОЯННОГО ПОТОКА РОТОРНЫХ НАСОСОВ КРОВИ

Бучнев А.С., Кулешов А.П., Иткин Г.П., Дробышев А.А.

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

Предлагаемый метод и устройство основан на установке во входной магистрали насоса неппульсирующего потока переменного гидравлического сопротивления, выполненного в виде перфорированного цилиндра с закрепленным в нем трубкой из эластичного материала. В систолической фазе левого желудочка за счет систолического давления эластичный полностью раскрывается, минимизируя сопротивление выбросу крови. В диастолической фазе за счет присасывающего действия насоса, работающего в режиме постоянных оборотов, эластичная трубка частично смыкается, создавая потоку крови дополнительное гидравлическое сопротивление, что приводит к уменьшению аортального давления. При этом в отличие от стандартной работы насоса неппульсирующего потока уменьшение скорости потока крови в диастолической фазе приводит к большему наполнению левого желудочка и в соответствие с механизмом Франка–Старлинга к большему ударному выбросу. Сравнительная оценка работы устройства проводилась на универсальном двухкруговом гидродинамическом стенде. В качестве насоса неппульсирующего потока использовался центробежный насос Rotaflow (Maquet Inc.). На стенде воспроизводились условия сердечной недостаточности (системный кровоток составлял $2,7 \pm 0,2$ л/мин, артериальное давление $80/55 \pm 5$ мм рт. ст.). В этом режиме сравнивали динамику потоков и артериального давления при работе насоса в режиме постоянных оборотов без пульсатора и с пульсатором.

В работе насоса постоянного потока без пульсатора ($n = 2100$ об./мин) системный кровоток восстанавливался до $5,0 \pm 0,2$ л/мин при среднем артериальном давлении 90 ± 5 мм рт. ст., пульсовом артериальном давлении 11 ± 2 мм рт. ст. и внутринасосной пульсации потока $3,5 \pm 0,2$ л/мин. При работе насоса постоянного потока на той же скорости оборотов с подключением пульсатора при поддержании системного кровотока $5,0 \pm 0,2$ л/мин при среднем артериальном давлении 90 ± 5 мм рт. ст., пульсовое артериальное давление увеличивалось до 32 ± 2 мм рт. ст., амплитуда внутринасосной пульсации увеличивалась до $9,0 \pm 0,2$ л/мин. Индекс SHE увеличивался в 10 раз, а индекс ЕЕР увеличился на 8,31%

Данные исследования показывают, что предлагаемый метод позволяет формировать физиологический пульсирующий поток без изменения скорости вращения насоса при относительно простых средствах реализации. Значительное увеличение внутринасосной пульсации потока будет способствовать лучшей омываемости насоса и уменьшению вероятности образования тромбов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕПЛОЙ ПРЕРЫВИСТОЙ КРОВЯНОЙ КАРДИОПЛЕГИИ

Горбанев И.В.¹, Прохоров А.В.²

¹ Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский

² ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград

Цель исследования: изучить непосредственные результаты применения тепловой прерывистой кровяной кардиopleгии (KMgLid + Кровь).

Материалы и методы. В филиале ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ в г. Волжском за период с 01.04.2021 г. по 31.05.2021 г. 5 пациентам мужского пола, средний возраст 62 ± 8 года в плановом порядке была проведена операция аортокоронарного шунтирования (АКШ). Среднее количество шунтов – 3 ± 1 . Анестезиолого-операционный риск у всех пациентов III по ASA.

Вводный наркоз проводился по методике: пропофол + фентанил с переходом на ингаляционную анестезию севофлюраном с болюсным введением фентанила по потребности. Среднее время от начала операции до ИК составило 92 ± 37 лет. Для осуществления кардиopleгии применялась Y-образная канюля с дренажной линией, установленная в корень аорты. Кардиopleгия производилась по модифицированной методике Calafiore и Del Nido: к кардиopleгическому выходу из оксигенатора присоединяли магистраль 1/4 дюйма и заряжали ее в роликовый насос. При выходе из роликового насоса в магистраль встраивали переходник 1/4–1/4 дюйма с боковым коннектором типа люер, к которому присоединяли магистральную линию от шприца объемом 60 мл, содержащего калия хлорид 7,5% – 50 мл, магния сульфат 25% – 8 мл, лидокаина гидрохлорид 10% – 2 мл и магистраль для мониторинга давления подачи кардиopleгического раствора. Шприц устанавливали в инфузионный насос: скорость инфузии, равную двум скоростям коронарного кровотока, высчитанную индивидуально для каждого пациента. После пережатия аорты через роликовый насос по магистрали подавалась оксигенированная кровь через Y-образную канюлю в корень аорты, согласно расчетным скоростям. При достижении необходимой скорости кровотока на кардиopleгическом насосе включали шприцевой насос и вводили первую дозу кардиopleгического раствора со скоростью 400 мл в час до полной асистолии, но не менее 2 минут. Доставка кардиopleгического раствора считалась корректной при достижении давления подачи кардиopleгического раствора, смешанного с кровью не ниже 80 мм рт. ст. В первой порции аутокрови с кардиopleгическим раствором, поступавшей в корень аорты, концентрация калия составляла 18–20 ммоль/л, в последующих – 12–16 ммоль/л. После выполнения кардиopleгии по дренажной линии Y-образной канюли выполнялась активная аспирация крови для обеспечения хирургам работы в условиях «сухого поля». Реинфузию кардиopleгического раствора проводили через 12 минут после каждого дистального анастомоза. Спонтанного восстановления электромеханической активности сердца не отмечалось.

Результаты. У всех пациентов после снятия зажима и восстановления кровотока по аорте время реперфузии миокарда до восстановления спонтанной сердечной деятельности составляло 5 ± 3 . У всех пациентов восстановился синусовый ритм. Эпизодов фибрилляции желудочков не отмечалось. Все пациенты выписаны из стационара, средний послеоперационный койко-день 13 ± 3 дней.

Выводы. Тепловая прерывистая кровяная кардиopleгия (KMgLid + Кровь) является безопасным и экономически целесообразным методом защиты миокарда и обеспечения удобства для работы кардиохирургов для операций аортокоронарного шунтирования.

ЭНДОТЕЛИЗАЦИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО СОСУДИСТОГО ПРОТЕЗА МАЛОГО ДИАМЕТРА В УСЛОВИЯХ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА

Ханова М.Ю., Антонова Л.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Целью исследования является эффективная эндотелизация сосудистого протеза малого диаметра с применением аутологичных клеток и белков в условиях пульсирующего биореактора.

Материалы и методы. Методом электроспиннинга изготовлены трубчатые каркасы из смеси 5% полигидроксибутирата/валерата (PHBV) и 10% поликапролактона (PCL). Модификацию поверхности PHBV/PCL-каркасов проводили погружением в фибриноген, выделенный из плазмы. Полимеризацию фибрина индуцировали нанесением на поверхность протеза тромбино-кальциевой смеси. На внутреннюю поверхность PHBV/PCL/фибрин-каркасов вносили 700 тыс. колониеформирующих эндотелиальных клеток (КФЭК) и культивировали 7 суток в следующем режиме: объем выброса – 0,7 мл, частота выброса – 20 уд./мин, итоговое напряжение сдвига – 2,85 дин/см². В качестве контроля проводили культивирование в статических условиях. С помощью сканирующей электронной микроскопии исследовали структуру полимерных каркасов до и после модификации фибрином. Сочетанное окрашивание DAPI/EtBr и последующая микроскопия позволила оценить жизнеспособность КФЭК и плотность заселения протеза. С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии исследовали экспрессию белков эндотелиального профиля – CD31, CD309, vWF, также белка фокальной адгезии – Talin и структурного белка – F-actin. Репрезентативные изображения проанализированы в программе ImageJ.

Результаты. Сканирующая электронная микроскопия показала, что плотное переплетение фибриновых нитей выровняло поверхность, на которой обнаружены хорошо распластанные клетки. После заселения внутренней поверхности протеза КФЭК в условиях ламинарного потока в течение 7 суток происходило формирование клеточного монослоя, что свидетельствовало о качественной и устойчивой адгезии эндотелиальных клеток на поверхности фибринового покрытия. Высокая сохранность жизнеспособности эндотелиальных клеток (100%) наблюдалась независимо от условий культивирования. При культивировании в динамических условиях регистрировали изменения, свидетельствовавшие об их адаптации к напряжению сдвига, выразившиеся в усилении в 1,5 экспрессии специфических маркеров CD309, увеличении экспрессии CD31, увеличении секреторной активности в отношении vWF в 3 раза, упорядочивании филаментов F-актина и ориентации клеток вдоль потока, стимуляции образования межклеточных контактов. Процент положительно окрашенной площади в поле зрения белка фокальной адгезии Talin увеличился в 1,5 раза при культивировании в динамических условиях.

Заключение. Благодаря прекондиционированию напряжением сдвига интенсивностью 2,85 дин/см² возможно воссоздать функциональный эндотелиальный монослой на поверхности биодеградируемого протеза малого диаметра с фибриновым покрытием.

7.

**БИОИСКУССТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ
И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА**

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНО ПРОЛИФЕРИРУЮЩИХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ИЗ ЗРЕЛЫХ КРЫСИНЫХ ГЕПАТОЦИТОВ

Григорьев А.М.¹, Холоденко И.В.², Басок Ю.Б.¹, Кирсанова Л.А.¹, Лунатов А.Ю.², Холоденко Р.В.³, Ярыгин К.Н.², Севастьянов В.И.¹

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва

³ ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», Москва

Актуальность. Одной из ключевых проблем разработки технологий клеточной терапии для лечения заболеваний печени является отсутствие метода длительного культивирования гепатоцитов с сохранением их пролиферативной активности с последующей трансплантацией в виде суспензии клеток или на биodeградируемых носителях.

Цель: оценка жизнеспособности, пролиферативной активности и клеточного статуса зрелых гепатоцитов печени крыс в культуральной среде с добавлением комплекса низкомолекулярных ингибиторов CHIR99021, A83-01 и Y27632.

Материалы и методы. Выделение зрелых гепатоцитов из печени крыс (Вистар, масса 230–250 г) проводили перфузионным методом коллагеназным раствором. Пролиферацию клеток оценивали на флуоресцентном микроскопе сверхвысокого разрешения (Leica DMi8) с витальным красителем Live/Dead Assay. Экспрессию внутриклеточных маркеров в крысиных гепатоцитах анализировали с помощью проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии с соответствующими антителами.

Результаты исследования. Гепатоциты, культивированные в присутствии комплекса малых молекул в оптимальных концентрациях, в отличие от контрольной среды, формировали кластеры пролиферирующих клеток. Кривые роста культуры клеток показали, что снижение содержания малых молекул в культуральной среде приводило к замедлению пролиферации и преимущественному заселению культуры фибробластоподобными клетками. Анализ экспрессии маркеров печеночных прогениторных клеток, α -фетопротейна и HNF4 α , а также маркера пролиферации Ki67 показал, что практически 100% клеток крысиных гепатоцитов, культивировавшихся в присутствии комплекса ингибиторов, экспрессируют Ki67. Маркер HNF4 α экспрессировался только в ядрах клеток, формирующих характерные пролиферирующие кластеры. Около 10% клеток экспрессировали α -фетопротейн. Результаты исследования свидетельствуют о том, что полученная культура пролиферирующих клеток содержит печеночные прогениторные клетки.

Выводы. Предложен способ получения культуры пролиферирующих прогениторных клеток печени.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы), тема № 5.

IN VITRO МОДЕЛЬ АНГИОГЕНЕЗА НА ОСНОВЕ СОСУДИСТЫХ ОРГАНОИДОВ, КУЛЬТИВИРУЕМЫХ В ТРЕХМЕРНЫХ ГИДРОГЕЛЯХ

Вахрушев И.В.^{1, 2}, Нежурина Е.К.³, Цветкова А.В.¹, Каралкин П.А.^{2, 3}, Леонов Г.Е.¹, Буланова Е.А.², Хесуани Ю.Д.², Миронов В.А.^{2, 3}, Ярыгин К.Н.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва

² Лаборатория биотехнологических исследований «ЗД Биопринтинг Солюшенс», Москва

³ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Введение. Моделирование процессов васкуло- и ангиогенеза является актуальной проблемой в целом ряду направлений биомедицины, в частности в рамках доклинических исследований фармакологических агентов, разработки новых схем лечения патологий (рост злокачественных опухолей, диабетическая ретинопатия, ишемические состояния и др.), а также тканевой инженерии. На сегодняшний момент разработан широкий спектр 2D и 3D *in vitro* моделей ангиогенеза, при этом показано, что наиболее перспективными являются модели, включающие 3D-сокультивирование различных сосудистых клеток в гидрогелях, имитирующих естественный внеклеточный матрикс.

Материалы и методы. Первичные культуры эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVES) и мезенхимальных стромальных клеток (МСК) пуповины выделяли из фрагментов пуповины и характеризовали по экспрессии поверхностных маркеров методом проточной цитофлуориметрии. Тканевые сфероиды с концентрацией 1000 клеток/сфероид, состоящие из HUVES и МСК пуповины в соотношении 1:1, получали в неадгезивных планшетах (Corning, США) и характеризовали по размеру, жизнеспособности клеток, а также способности к слиянию. Сфероиды культивировали в фибриновом гидрогеле в ростовой среде, содержащей 20% лизата тромбоцитов доноров (ЛТ). Прижизненное наблюдение осуществляли при помощи системы IncuCyte Zoom (Essen BioScience, США). Трехмерные отростки (спрауты), а также распределение обоих типов клеток в геле анализировали при помощи фазово-контрастной и сканирующей лазерной конфокальной микроскопии.

Результаты и выводы. В рамках проведенной работы была разработана 3D-модель ангиогенеза *in vitro*, основанная на культивировании тканевых сфероидов, состоящих из эндотелиальных и мезенхимальных клеток, в фибриновом геле в присутствии ЛТ. Показано, что ЛТ поддерживал миграцию обоих типов клеток и способствовал образованию «истинных» в морфологическом плане спраутов, образующих анастомозы II типа. Разработанная *in vitro* модель позволяет изучать миграцию, пролиферацию и функциональную дифференцировку эндотелиальных и перицитоподобных клеток человека в трехмерных условиях.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00251, <https://rscf.ru/project/21-15-00251/>.

СВЕРХКРИТИЧЕСКИЙ ДИОКСИД УГЛЕРОДА КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАТРИКСОВ ИЗ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ ПЕЧЕНИ СВИНЬИ

Немец Е.А.¹, Лажко А.Э.³, Григорьев А.М.¹, Белов В.Ю.^{1, 2}, Сургученко В.А.¹, Басок Ю.Б.¹, Кириллова А.Д.¹, Севастьянов В.И.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва

³ ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН, Москва

Цель. Исследовать эффективность сверхкритического диоксида углерода (ск-СО₂) для повышения биосовместимости тканеспецифических матриксов из децеллюляризованных фрагментов печени свиньи (ДФПс).

Материалы и методы. Для децеллюляризации ФПс инкубировали в буферных (рН = 7,4) растворах полярного детергента додецилсульфата натрия (0,1%) и неполярного детергента Triton X-100 с повышающейся концентрацией 1, 2 и 3%. Для повышения эффективности отмывки от детергентов образцы дополнительно обрабатывали в атмосфере ск-СО₂ при давлении 150–300 бар, температуре 35 °С, скорости потока ск-СО₂ 2,5 мл/мин в течение 8–24 ч с добавлением этанола (10% по объему) для повышения эффективности удаления остаточного количества полярного детергента. Цитотоксичность *in vitro*, местное и общетоксическое действие *in vivo* оценивали, согласно межгосударственным стандартам ГОСТ ISO 10993-5-2011, ГОСТ ISO 10993-6 и ГОСТ ISO 10993-11 соответственно. Для изучения генотоксичности применяли тест Эймса. Исследование пролиферации фибробластов мыши линии NIH/3T3 в присутствии образцов проводили с применением интерактивной оптической системы IncuCyte Zoom.

Результаты. Эффективное удаление цитотоксичных детергентов из ДФПс происходит уже при давлении ск-СО₂ 150 бар и не требует применения этанола, однако для подавления цитостатического эффекта было необходимо присутствие этанола в составе ск-СО₂. Местная реакция воздействия образцов ДФПс на окружающие ткани снижалась в течение двух месяцев имплантации от уровня «легкая реакция» до уровня «отсутствие реакции или минимальная». ДФПс не проявляли общетоксического действия: морфологический и биохимический состав крови не изменялся, не обнаружено нежелательного действия на функцию печени и почек, а также влияния на структуру и функцию внутренних органов и тканей животных. Тест Эймса не выявил признаков генотоксической реакции.

Заключение. Обработка ск-СО₂ на этапе отмывки образцов ДФПс является эффективным способом повышения биосовместимых свойств тканеспецифических каркасов, получаемых с применением цитотоксических веществ. Добавление этанола в состав сверхкритического флюида позволяет повысить эффективность обработки за счет устранения как цитотоксического, так и цитостатического эффекта. Образцы ДФПс, полученные с применением ск-СО₂, соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям по показателям местного, общетоксического и генотоксического действия.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 18-29-06012.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ *IN VITRO* И *IN VIVO* КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ХРЯЦА НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩИХ БИОМИМЕТИКОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Кириллова А.Д.¹, Басок Ю.Б.¹, Духина Г.А.², Григорьев А.М.¹, Кирсанова Л.А.¹, Олешкевич Д.О.¹, Немец Е.А.¹, Севастьянов В.И.¹

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

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва

Актуальность. Альтернативой классических способов лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата может служить применение аутологичных мезенхимальных стромальных клеток для стимуляции восстановления дефектов хрящевой ткани. Актуальным вопросом является разработка для клеточно-инженерных конструкций (КИК) биodeградируемых материалов, временно выполняющих роль носителей клеток и внеклеточного матрикса.

Цель. Сравнение функциональной эффективности КИК на основе тканеспецифического микродисперсного матрикса из децеллюляризованного суставного хряща свиньи (ДХс) и биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ).

Материалы и методы. Децеллюляризацию микродисперсных частиц хряща проводили обработкой поверхностно-активными веществами (додецилсульфат натрия и Тритон X-100) и ДНКазой. Для сравнения был выбран БМКГ – промышленно выпускаемая композиция имплантируемого гетерогенного геля (*Сфера*®ГЕЛЬ, АО «БИОМИР сервис») для улучшения функций суставов при дегенеративных и травматических изменениях. Источником мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч) была подкожная жировая клетчатка здорового донора. Жизнеспособность клеток оценивали методом флуоресцентного окрашивания витальным красителем Live/Dead Assay. Регенеративную активность КИК исследовали на экспериментальной модели остеоартроза коленного сустава кролика. Морфологию образцов оценивали с использованием гистологических методов окрашивания.

Результаты исследования. На 14-е сутки культивирования в хондрогенной среде наблюдали адгезию и пролиферацию МСК ЖТч на поверхности матриксов. На поверхности ДХс клетки распределялись равномерно. В случае БМКГ клетки прикреплялись и пролиферировали лишь на отдельных участках поверхности. Равномерное окрашивание внеклеточного матрикса на гликозаминогликаны выявляли в ДХс и БМКГ на 28-е и 42-е сутки эксперимента. Однако в экспериментальной модели гонартроза регенеративная активность КИК хряща на основе БМКГ и МСК ЖТч была выше, чем у КИК с матриксом ДХс.

Выводы. Стимуляция процессов регенерации поврежденного хряща *in vivo* эффективнее происходит при использовании КИК на основе гидрогелевого биомиметика БМКГ. Высокая способность тканеспецифического биомиметика ДХс поддерживать адгезию, пролиферацию и дифференцировку МСК ЖТч *in vitro* делают его перспективным при создании (выращивании) в биореакторе тканевого эквивалента хряща.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 211500251, <https://rscf.ru/project/21-15-00251/>.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ БИОМИМЕТИКОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА НА СЕКРЕТОРНУЮ СПОСОБНОСТЬ *IN VITRO* ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА КРЫСЫ И ЧЕЛОВЕКА

Баранова Н.В., Пономарева А.С., Немец Е.А., Севастьянов В.И.

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

Искусственные матриксы – биомиметики внеклеточного матрикса обеспечивают островкам Лангерганса (ОЛ) необходимое для их жизнедеятельности микроокружение, близкое по свойствам к нативной панкреатической ткани, и могут способствовать сохранению структуры, жизнеспособности и функциональной активности изолированных ОЛ в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Цель работы: провести сравнительный анализ влияния биополимерного коллагенсодержащего и тканеспецифического матрикса на секреторную способность изолированных ОЛ крысы и человека.

Материалы и методы. ОЛ крысы и человека выделяли, используя традиционную коллагеназную методику с некоторыми модификациями. В качестве биополимерного матрикса использовали микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ матрикс). Тканеспецифические матриксы из децеллюляризованных фрагментов поджелудочной железы крысы и человека (ДПЖ матрикс) получали с помощью поверхностно-активных веществ при различных режимах обработки панкреатической ткани. При культивировании ОЛ крысы и человека в присутствии БМКГ матрикса (опытные группы Iкр и Iч) или ДПЖ матрикса (опытные группы IIкр и IIч) определяли секреторную способность ОЛ крысы и человека с помощью набора для иммуноферментного анализа (ИФА), определяя базальную концентрацию инсулина в культуральной среде на разных сроках. Оценивали изменения концентраций инсулина в опытных группах относительно контрольных групп – монокультуры ОЛ крысы (Ккр) и монокультуры ОЛ человека (Кч), культивированных в стандартных условиях.

Результаты исследования. Обнаружено, что культивирование ОЛ крысы и ОЛ человека с биомиметиками позволяет повысить секрецию инсулина *in vitro* на разных сроках инкубации. Базальная концентрация инсулина в опытных группах Iкр и IIкр повышалась относительно контрольной группы Ккр на первые сутки культивирования на 26,2% и 48,7%, на третьи сутки инкубации – на 62,1% и 102,9%, на шестые сутки – на 249,6% и 373,6% соответственно. По сравнению с контрольной группой Кч базальная концентрация инсулина в опытных группах Iч и IIч на первые сутки культивирования возросла на 17,1% и 39,5%, на четвертые сутки инкубации – на 37,1% и 55,3%, на шестые сутки – на 41,4% и 68,1% соответственно. Влияние исследованных матриксов на секрецию инсулина ОЛ крысы более выраженное, чем на ОЛ человека.

Заключение. Биомиметики внеклеточного матрикса (БМКГ матрикс и тканеспецифический ДПЖ матрикс) способствуют пролонгированию секреторной способности ОЛ крысы и человека по сравнению с монокультурой ОЛ, но с более позитивным действием ДПЖ матрикса.

ТКАНИ ИЗ НАТУРАЛЬНОГО ШЕЛКА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ КОНСТРУКЦИИ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сафонова Л.А., Боброва М.М., Ефимов А.Е., Агапова О.И., Агапов И.И.

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

Введение. Применение конструкций на основе тканей из натурального шелка не требует многостадийной обработки, а молекулярная структура фиброина шелка в их составе позволяет контролировать скорость биodeградации конструкций.

Целью исследований была разработка метода регулировки скорости биodeградации тканей из натурального шелка.

Методы. Для получения конструкций был разработан трехстадийный протокол обработки тканей из натурального шелка плотностью 155 г/м² (атлас двусторонний), включающий в себя отмывку от примесей, обработку водно-спиртовым раствором хлорида кальция и покрытие желатином с последующей ковалентной перешивкой. Структура полученных конструкций была изучена методом сканирующей электронной микроскопии, для оценки цитотоксичности был проведен МТТ-тест.

Результаты. Полученные конструкции состоят из плотно распределенных волокон толщиной 150–200 мкм. Конструкции, обработанные раствором хлорида-кальция, имеют более выраженные шероховатости микрорельефа по сравнению с необработанными конструкциями. Желатин формирует равномерное покрытие на поверхности ткани, что приводит к сглаживанию микрорельефа. Все полученные конструкции не оказывают токсического эффекта на клетки.

Заключение. Разработанный метод основан на осуществлении фазового перехода молекул фиброина шелка без его растворения в мягких условиях обработки. Такой протокол обработки не приводит к разрушению ткани, изменению ее органолептических свойств, а также к появлению цитотоксического эффекта. Возможность контроля скорости деградации конструкций может в будущем увеличить эффективность, а также расширить сферы применения конструкций на основе фиброина шелка.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ УРЕТРОПЛАСТИКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Горелова А.А.^{1, 3}, Муравьев А.Н.¹, Виноградова Т.И.¹, Юдинцева Н.М.²,
Нащекина Ю.А.², Орлова Н.В.¹, Горелов А.И.³, Яблонский П.К.^{1, 3}

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Введение. К наиболее частым патологиям мочеиспускательного канала у мужчин, требующим хирургического лечения, относят аномалии развития, такие как гипоспадии, и приобретенные дефекты – стриктуры уретры (*Versteegden L.R.M. et al., 2017*). Эти заболевания в ряде случаев требуют нестандартных подходов в планировании и технике выполнения операции, в том числе использования различных трансплантатов для замещения или аугментации уретры. Однако такой подход имеет большой перечень ограничений, связанных с высокой травматичностью, ограниченностью источника ткани и высоким риском инфицирования. В настоящее время разрабатываются альтернативные материалы с использованием тканевой инженерии для заместительной уретропластики, целью которых является исключение перечисленных выше недостатков классических хирургических вмешательств. Однако ни одна из исследуемых тканеинженерных конструкций (ТИК) не вошла в рутинную клиническую практику. Наше исследование посвящено разработке новых ТИК для пластики уретры с использованием клеток различного тканевого происхождения и биополимеров.

Материал и методы. В данный этап исследования включен 31 половозрелый кролик-самец породы Шиншилла. Животным выполнялась пластика уретры с применением буккального графта, тканеинженерных конструкций на основе поли-L-лактид-капролактона и поли-L-лактид-гликолида, содержащих клетки буккального эпителия, поли-(D, L) –лактида и поликапролактона, содержащих мезенхимные стволовые клетки. Сравнение проводили с интактными животными. После эвтаназии всем животным проводилась ретроградная уретрография и морфологическое исследование.

Результаты исследования. По данным ретроградной уретрографии проходимость уретры была сохранена во всех случаях, сужений и дивертикулов не было выявлено. Проведенные морфологические исследования показали, что через 3 месяца после оперативного вмешательства при использовании буккального графта отмечался умеренный фиброз слизистой оболочки. При использовании ТИК с клетками буккального эпителия – слабовыраженный фиброз слизистой, а при использовании ТИК с мезенхимными стволовыми клетками – фиброз отсутствовал. В обеих группах, в которых использовались ТИК, наблюдалась дифференцировка в сторону уротелия.

Вывод. Разработанная тканеинженерная конструкция может применяться для заместительной пластики уретры в эксперименте.

ТКАНЕИНЖЕНЕРНАЯ ЗАПЛАТА ДЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ

Миронов А.В., Антонова Л.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Введение. В мире разработано множество материалов для проведения реконструкции сосудистой стенки. Для выполнения каротидной эндартерэктомии используют синтетические заплаты из тефлона, дакрона, ксеноматериал и аутоматериал: большую подкожную вену, щитовидную артерию. Однако у всех заплат существуют определенные недостатки, выраженные в той или иной степени. Поэтому поиск альтернативных материалов продолжается.

Цель: изучить свойства и эффективность биодеградируемой заплаты на основе поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) (PHBV) и поли(ε-капролактона) (PCL), содержащей сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Материалы и методы. Модифицированные заплаты изготавливали методом эмульсионного электроспиннинга на установке Nanon-01A (МЕСС, Япония). Для этого готовили эмульсию из раствора 5% PHBV и 10% PCL в трихлорметане, добавляя в нее водный раствор VEGF в соотношении 20 : 1 с конечной концентрацией VEGF 500 нг/мл. Заплаты PHBV/PCL, выступавшие в качестве группы контроля, готовили по той же схеме, но без добавления VEGF. В качестве группы сравнения использовали заплаты КемПериплас-Нео, изготовленные из эпоксиобработанного бычьего перикарда (ЗАО «НеоКор», Россия). Механические свойства заплат изучали в условиях одноосного растяжения на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия). При этом в качестве дополнительного контроля использовали нативную грудную артерию человека и аорту крысы. Сосудистые заплаты PHBV/PCL/VEGF, PHBV/PCL и КемПериплас-Нео имплантировали в брюшную аорту крыс линии Wistar сроком на 1, 3, 6 и 12 месяцев с последующим гистологическим исследованием эксплантированных образцов.

Результаты. Полимерные заплаты имели более пористую структуру в сравнении с ксеноперикардальной заплатой. Заплаты PHBV/PCL/VEGF обладали меньшей прочностью по сравнению с заплатами PHBV/PCL, но по пределу прочности не отличались от нативных сосудов человека и крысы. Аорты крыс с заплатами PHBV/PCL/VEGF имели 100% проходимость в течение 12 месяцев. Начало образования эндотелия на внутренней поверхности имплантированных заплат PHBV/PCL/VEGF отмечено уже через 1 месяц, тогда как на заплатках из ксеноперикарда полноценный эндотелиальный монослой не формировался даже спустя 12 месяцев имплантации. В 50% заплат КемПериплас-Нео выявлена гиперплазия неоинтимы. В полимерных заплатках очаги кальцификации обнаружены спустя 3 месяца имплантации, тогда как в ксеноперикардальных заплатках – через 1 месяц. Спустя 12 месяцев массивная кальциевая дегенерация имела место в 66,7% заплат КемПериплас-Нео.

Заключение. Заплата PHBV/PCL/VEGF обладает высокой биосовместимостью и способностью полноценного ремоделирования после имплантации в сосудистое русло.

МИКРОНОСИТЕЛИ В ВИДЕ ВОЛОКОН НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА ВОМБУХ MORI ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Боброва М.М., Сафонова Л.А., Ефимов А.Е., Агапова О.И., Агапов И.И.

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

Введение. Поиск эффективных и универсальных микроносителей является актуальной проблемой тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Целью работы является разработка метода создания биосовместимых микрочастиц на основе фиброина шелка в виде волокон и исследование их структуры.

Методы. Для получения микроносителей коконы тутового шелкопряда *Bombyx mori* были отмыты от серицина с использованием карбоната натрия. Затем 1 г высушенного фиброина шелка был измельчен в жидком азоте в течение 10 минут. Структура созданных микроносителей была проанализирована методом сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. Микроносители из натурального шелка представляли собой цилиндрические волокна со средней длиной 200–400 мкм и диаметром 15 мкм. Было показано, что структура поверхности полученных волокон имеет микро- и нанорельеф в виде шероховатостей, поры не были обнаружены. Преимуществом предлагаемой методики является получение биосовместимых микроносителей для клеток с контролируемой формой и размером без использования токсичных агентов при малых временных затратах. Регуляция формы и размера микроносителей может осуществляться путем варьирования времени измельчения в жидком азоте и количества измельчаемого отмытого фиброина шелка. При этом цилиндрическая форма микроносителей позволяет упростить позиционирование клеток и их ориентирование при доставке.

Заключение. Разработанная технология получения биосовместимых микроносителей в виде волокон из коконов фиброина шелка является перспективным методом для культивирования клеток и клеточной доставки.

СКАНИРУЮЩАЯ ОПТИЧЕСКО-ЗОНДОВАЯ НАНОТОМОГРАФИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРЫ БИОМАТЕРИАЛОВ И КЛЕТОК

Ефимов А.Е., Агапова О.И., Боброва М.М., Сафонова Л.А., Агапов И.И.

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

Введение. Создание новых эффективных биоискусственных конструкций для задач тканевой инженерии и регенеративной медицины требует разработки и внедрения новых технологических подходов для анализа микро- и наноструктурных особенностей конструкций и клеток в их составе. Новый метод трехмерного мультипараметрического анализа наноструктуры – сканирующая оптическое-зондовая нанотомография (СОЗНТ) – эффективен в применении к анализу клеточно-инженерных конструкций.

Целью данной работы были СОЗНТ-исследования образцов клеток линий мышинных фибробластов 3Т3 и гепатокарциномы человека Нер-G2 на скаффолдах из фиброина шелка.

Методы. В экспериментах были использованы клеточные линии мышинных фибробластов 3Т3 и гепатокарциномы человека Нер-G2. Для получения образцов с клетками для исследований методом СОЗНТ суспензии клеток в среде инкубации переносили в подготовленные лунки 48-луночных планшетов, содержащие скаффолды на основе фиброина шелка. Для исследований клеток на скаффолдах на основе фиброина шелка методом флуоресцентной СОЗНТ клетки предварительно окрашивали флуоресцентными красителями FITC и DAPI. Трехмерный СОЗНТ-анализ залитых в эпоксидную среду образцов выполнялся с использованием специализированного СЗМ, комбинированного с ультрамикротомом.

Результаты и обсуждение. Коррелятивная реконструкция распределений флуоресцентных маркеров и особенностей наноструктуры позволила выполнить количественную оценку ряда параметров трехмерной наноморфологии фибробластов и клеток гепатокарциномы человека Нер-G2, адгезированных на биodeградируемые скаффолды на основе фиброина шелка, таких как средняя шероховатость поверхности клетки R_a , эффективная площадь поверхности σ и длина автокорреляции поверхности клетки L_1 , и локализовать ультраструктурные особенности клеток. Данные трехмерные параметры невозможно вычислить из двумерных данных, получаемых при помощи стандартных методов СЗМ, флуоресцентной или электронной микроскопии. Шероховатость поверхности клеточной мембраны и параметры σ и L_1 являются важными цитологическими параметрами, задействованным в ряде клеточных механизмов, включая клеточную подвижность, адгезию и межклеточные контакты. Они могут служить чувствительными индикаторами состояния клетки.

Заключение. Разработанная технология исследования с использованием принципов сканирующей оптическое-зондовой нанотомографии применима для эффективного анализа особенностей трехмерной микро- и наноструктуры клеток и клеточно-инженерных конструкций различных типов.

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ СОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ С АТРОМБОГЕННЫМ И ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ *IN VITRO*

Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Барбараш Л.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Введение. Одной из проблем сердечно-сосудистой хирургии является тромбоз и инфекция сосудистого трансплантата. Поэтому создание сосудистых протезов с атромбогенным и противомикробным покрытием является очень актуальным направлением.

Цель. В экспериментах *in vitro* оценить физико-механические характеристики, биосовместимость и бактериостатические свойства биodeградируемых сосудистых протезов различного полимерного состава с атромбогенным и противомикробным лекарственным покрытием.

Материалы и методы. Методом электроспиннинга изготовлены биodeградируемые сосудистые протезы из поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) (PHBV) и поли(ε-капролактона) (PCL) с последующим формированием лекарственного покрытия, в состав которого вошли синтетический аналог простациклина иломедин и катионный амфифил 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониabiцикло[2.2.2]октан-1-ил) пентан тетрабромид в трех концентрациях: 0,25, 0,5 и 1 мг. Оценены физико-механические свойства и гемосовместимость. Проведены бактериологические исследования с использованием тест-штаммов *Klebsiella pneumoniae* spp. ozaena № 5055, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Proteus mirabilis* ATCC3177, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853.

Результаты. Разработаны биodeградируемые сосудистые протезы PHBV/PCL и PCL с лекарственным покрытием, включавшим иломедин и катионный амфифил в концентрациях 0,25, 0,5 и 1 мг. Отмечено отсутствие влияния модифицирующих манипуляций с участием ионизирующего излучения на физико-механические характеристики протезов. Протезы проявляли атромбогенные свойства в зоне своей локации, в 5–7 раз снижая агрегацию тромбоцитов ($p < 0,05$), и антибактериальные свойства, оказывая эффективную задержку роста патогенных микроорганизмов. Однако амфифил в концентрации 1 мг/мл провоцировал гемолиз эритроцитов и повышал адгезию и активацию тромбоцитов.

Заключение. Модифицирование поверхности сосудистых протезов PHBV/PCL и PCL иломедином и катионным амфифилом привело к значимому повышению атромбогенных и противомикробных свойств конструкций на фоне сохранения их физико-механических характеристик.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-15-00075 «Разработка биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра с атромбогенным и противомикробным покрытием»).

ПРЕИМУЩЕСТВА ФИБРИНА, ПОЛИМЕРИЗОВАННОГО ЭНДОГЕННЫМ ТРОМБИНОМ

Матвеева В.Г., Ханова М.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Введение. Фибрин является самым доступным аутологичным биополимером, поддерживает ангиогенез и репарацию тканей. Фибрин используют в тканевой инженерии для модификации синтетических полимеров и создания биосовместимого изолирующего слоя. Обычно полимеризацию фибрина проводят с помощью экзогенного тромбина (ЭкзоТр), который создает предпосылки переноса инфекций, активации иммунного и воспалительного ответа. Нами предложен способ получения аутологичного фибрина путем активации эндогенного тромбина (ЭндоТр) и изучены его свойства.

Цель: изучение и сравнение свойств аутологичного фибрина, полимеризованного с помощью экзогенного и эндогенного тромбина, для дальнейшего использования в тканевой сосудистой инженерии.

Материалы и методы. Из плазмы крови получали преципитат методом этаноловой преципитации с низким содержанием этанола. В одном случае полимеризацию фибриногена запускали с помощью внесения в преципитат экзогенного тромбина 500 МЕ/мл и 0,2% кальция хлорида (ЭкзоТр), в другом случае внесением 0,2% кальция хлорида активировали эндогенный тромбин (ЭндоТр). В полученных образцах изучали структуру с помощью сканирующей электронной микроскопии, физико-механические свойства тестировали на универсальной испытательной машине, оценивали жизнеспособность эндотелиальных клеток на поверхности и в толще матриц, а также контактную активацию гемостаза с помощью теста агрегации тромбоцитов и измерения АЧТВ в плазме, инкубированной с образцами ЭкзоТр и ЭндоТр фибрина.

Статистическая обработка выполнена в программе GraphPad (Prism 6). Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни. Статистическая значимость определена как $p < 0,05$ во всех тестах.

Результаты. Образцы ЭкзоТр и ЭндоТр фибрина имели схожую волокнистую структуру, поддерживали высокую жизнеспособность клеток как на поверхности, так и в толще матрикса (96–100%). Предел прочности образцов ЭндоТр фибрина был выше, чем у ЭкзоТр. При этом образцы ЭндоТр фибрина обладали более низкой тромбогенностью по сравнению с фибрином ЭкзоТр. Максимальная агрегация и площадь под кривой для образцов ЭндоТр фибрина была ниже, чем для ЭкзоТр.

Заключение. Фибриновые матрицы, полученные с помощью активации эндогенного тромбина и при внесении экзогенного тромбина, обладают схожей структурой, поддерживают клеточную жизнедеятельность и жизнеспособность на высоком уровне. При этом фибрин, активированный эндогенным тромбином, помимо отсутствия риска активации иммунного ответа и переноса инфекций имеет меньшую тромбогенность и большую прочность, что является преимуществом при использовании в тканевой сосудистой инженерии.

РАЗРАБОТКА БИОПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ УСТАНОВКИ ПО ТИПУ «ПРОТЕЗ В ПРОТЕЗ»

*Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н., Халивопуло И.К., Крутицкий С.С.,
Борисенко Д.В., Кудрявцева Ю.А., Евтушенко А.В., Барбараиш Л.С.*

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Цель: обосновать геометрию и функциональные характеристики биопротеза клапана сердца, предназначенного для имплантации по типу «протез-в-протез», а также систему его доставки.

Методы. Исследование включает комплекс методов обоснования безопасности и эффективности разрабатываемого протеза клапана сердца, среди которых: твердотельное конечно-элементное численное моделирование, в т. ч. исследования циклической усталостной прочности; постановочные натурные эксперименты исследования физико-механических свойств опытных образцов на универсальной испытательной машине Zwick/Roell; гидродинамическое исследование функции прототипов протеза в установке пульсирующего потока; постановочный *in vivo* эксперимент оценки инвазивности процедуры имплантации «протез-в-протез» на модели крупного животного – овцы.

Результаты. Разработана геометрия опорного каркаса протеза клапана сердца, предназначенного для репротезирования по типу «протез-в-протез», состоящая из шести осесимметрично расположенных открытых и закрытых ячеек, реализующих таким образом функцию поддержания створчатого аппарата и бесшовной фиксации за счет создания пластической деформации в узлах конструкции в момент имплантации. При этом возникающие в материале силы, с одной стороны, необратимо деформируют опорный каркас, с другой – не достигают критических показателей предела прочности, что обеспечивает ресурс усталостной прочности не менее 10^9 циклов. Технология повторного протезирования по типу «протез-в-протез» на основании баллонного принципа обеспечивает надежную фиксацию стентоподобного протеза в просвете дисфункционального протеза клапана без риска дислокации в условиях бесшовного крепления. Оценка *in vitro* гидродинамических характеристик продемонстрировала снижение среднего транспротезного градиента (5,7–38,2%) и рост эффективной площади отверстия (на 0,40–11,70%) после процедуры «протез-в-протез» относительно показателей исходного «несостоятельного» протеза клапана. Исследование функции разрабатываемого медицинского изделия на модели крупного животного *in vivo* продемонстрировало снижение геометрической площади отверстия с 2,35–2,52 см² для «ЮниЛайн» до 2,06–2,60 см² – для экспериментальной системы. Средний транспротезный градиент вырос на 2,5–7,7 мм рт. ст. относительно первичного протезирования с ростом средней линейной скорости кровотока на 0,46–1,18 м/с. Нарушений пропускной и запирающей функции в течение не менее шести месяцев и признаков дислокации не выявлено.

Выводы. Предлагаемый в настоящем исследовании биологический стентоподобный протез призван снизить операционные риски повторного вмешательства на биопротезах клапанов сердца с развившейся дисфункцией для обеспечения, с одной стороны – удовлетворительной гемодинамики, с другой – укорочения времени искусственного кровообращения за счет бесшовного способа фиксации.

БИОСТАБИЛЬНЫЕ, БИОСОВМЕСТИМЫЕ, ЭЛАСТИЧНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИ(СТИРОЛ-БЛОК-ИЗОБУТИЛЕН-БЛОК-СТИРОЛ) А ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СТОРЧАТОГО АППАРАТА ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА

Овчаренко Е.А., Резова М.А., Глушкова Т.В., Клышников К.Ю., Барбараш Л.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Введение. Протезирование клапанов сердца имплантатами на основе биостабильных, биосовместимых, эластичных полимерных материалов является перспективным способом решения проблемы дисфункций биопротезов клапанов сердца.

Целью исследования является получение и оценка свойств поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол) а (СИБС) и поиск возможностей улучшения его механических характеристик в аспекте разработки створчатого аппарата полимерного протеза клапана сердца.

Материалы и методы. Образцы СИБС получали методом контролируемой катионной полимеризации, готовили пленки толщиной 100 мкм методом полива из раствора полимера. С целью улучшения прочности СИБС армировали углеродными нанотрубками, равномерность распределения обеспечивали предварительной ультразвуковой дезинтеграцией в хлороформе. Структуру полученных материалов оценивали методом сканирующей электронной и атомно-силовой микроскопии. Образцы подвергали одноосному растяжению для изучения механических свойств. Краевой угол смачивания водой определяли для оценки гидрофильности/гидрофобности исследуемых образцов. Био- и гемосовместимость материалов оценивали *in vitro* на клеточных линиях (Ea.hu 926) и с использованием донорской крови, а также *in vivo* при подкожной имплантации крысам.

Результаты. Пленки чистого СИБС обладают регулярным рельефом поверхности. Материал гидрофобен имеет более низкую прочность в сравнении с Gore-tex™, используемым в клинике, (3,51 МПа против 13,20 / 23,80 МПа). Гемосовместимость СИБС по показателям гемолиза, адгезии и агрегации тромбоцитов не уступает Gore-tex™. При изучении клеточной адгезии не выявлено достоверных отличий ($p = 0,20$) свойств полимера SIBS (588 кл/мм²) от свойств культурального пластика (732 кл/мм²). Процент мертвых клеток на образцах SIBS, ePTFE составил соответственно 4,40% и 4,72% ($p = 0,93$), для культурального пластика – 1,16% ($p < 0,05$). Результаты имплантации не показали воспалительного процесса после 60 дней имплантации полимера СИБС. Содержание кальция в эксплантированных образцах СИБС оказалось в 3 раза ниже, чем для Gore-tex™, и в 235 раз ниже, чем для ксеноперикарда. Введение в структуру СИБС углеродных нанотрубок позволило увеличить прочность пленок на разрыв до 16,48 МПа при увеличении гидрофильности и отсутствии цитотоксичности.

Заключение. СИБС и наноккомпозиты на его основе являются перспективными материалами для разработки полимерного створчатого аппарата протеза клапанов сердца.

МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА-9 КАК ВОЗМОЖНЫЙ ВИНОВНИК ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ ДЕГРАДАЦИИ КСЕНОГЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Овчаренко Е.А., Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Маркова В.Е., Кутихин А.Г., Барбараи Л.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Биопротезы клапанов сердца (БП) подвержены постепенному развитию структурной дегенерации (СД) их биологической составляющей, что со временем приводит к разрывам и кальцификации створчатого аппарата. Из-за этого до половины БП требуют замены через 10–15 лет после имплантации. Одним из факторов, способствующих СД, является протеолитическая деградация.

Нашей группой была предпринята попытка проанализировать экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) в ксенотканях БП, эксплантированных по причине дисфункций в ходе операций репротезирования клапанов. Для этого методом дот-блоттинга с использованием набора для профилирования 35 протеаз (R&D, ARY025) выполнен скрининговый анализ на содержание протеолитических ферментов в фрагментах створок, взятых от 3 БП. Также проведена серия иммуногистохимических окрашиваний криосрезов створок, полученных от 14 БП, с целью выявления закономерностей локализации ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 и ММП-12 в ксеногенном материале.

Результаты дот-блоттинга продемонстрировали присутствие в образцах ММП-8 и ММП-9, тогда как уровни других ММП были неопределяемыми. При изучении срезов, окрашенных иммуногистохимическим способом антителами к ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 и ММП-12, были выявлены все перечисленные ферменты. При этом ММП-1, ММП-2 и ММП-12 слабо экспрессировались в БП и солокализовались с немногочисленными клеточными инфильтратами, состоящими в основном из макрофагов (фенотип подтвержден окрашиванием антителами к CD45 и CD68). Положительная окраска на ММП-8 была солокализована как со скоплениями макрофагов, так и с таковыми нейтрофилов (фенотип подтвержден окрашиванием антителами к CD45 и миелопероксидазе нейтрофилов). Напротив, присутствие в створках ММП-9 не зависело от клеточной инфильтрации: участки с дезинтегрированным внеклеточным матриксом положительно окрашивались на ММП-9 даже в отсутствие клеток реципиента.

Основываясь на характере распределения различных ММП в створках БП, нами было выдвинуто предположение, что основным источником ММП-9 в протезном ксеногенном материале является плазма крови реципиента. Как известно, плазменные уровни ММП-9 являются самыми высокими среди прочих ММП, что и позволяет этому ферменту пропитывать ксеноткань, где он также остается самым обильным. Поскольку ММП-9 катализирует расщепление коллагена и эластина, накопление данного фермента в створках функционирующих БП потенциально может способствовать развитию СД. В то же время другие изученные ММП в створках БП экспрессируются клетками, инфильтрирующими имплантат. Вероятно, они не вносят существенный вклад в протеолитическую деградацию протезного ксеногенного материала.

ВЛИЯНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ПЕЧЕНОЧНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ФУНКЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК *IN VITRO*

Холоденко И.В.¹, Сарыглар Р.Ю.¹, Лунатов А.Ю.¹, Холоденко Р.В.², Ярыгин К.Н.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва

² ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», Москва

Введение. Стволовые клетки печени вызывают огромный научный интерес благодаря их уникальным прогениторным свойствам. Резидентные печеночные МСК являются малоизученным типом прогениторных клеток, которые значительно отличаются от МСК из других тканевых источников.

Цель. Изучить влияние печеночных МСК на дифференцировку моноцитов, созревание дендритных клеток (ДК) и пролиферацию лимфоцитов *in vitro*.

Материалы и методы. Печеночные МСК выделяли из биоптатов печени пациентов с фиброзом и циррозом, обрабатывая измельченную ткань коллагеназой I типа. Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови здоровых доноров на градиенте фиколла. Моноциты получали методом плэтинга или магнитной сепарацией. Дифференцировку моноцитов в незрелые ДК индуцировали, добавляя в среду IL-4 и GM-CSF. Созревание ДК проводили в присутствии IL-4, GM-CSF и ЛПС. Влияние печеночных МСК на функции иммунных клеток оценивали при прямом сокультивировании в различных соотношениях двух типов клеток. Дифференцировку моноцитов оценивали по изменению экспрессии CD14 и CD1a, созревание ДК оценивали по экспрессии HLA-DR и CD83. Анализ пролиферации лимфоцитов проводили в CFSE-тесте.

Результаты исследования. Известно, что при добавлении моноцитам IL-4 и GM-CSF происходит быстрое подавление экспрессии CD14 и постепенно начинает экспрессироваться CD1a. Таким образом, моноциты дифференцируются в незрелые дендритные клетки. При сокультивировании моноцитов с печеночными МСК мы обнаружили, что в присутствии IL-4 и GM-CSF не происходило уменьшения экспрессии CD14, а также не появлялась экспрессия CD1a, что свидетельствует о подавлении дифференцировки моноцитов мезенхимными клетками. Созревание ДК происходит за счет добавления в культуральную среду липополисахарида, при этом в популяции появляются зрелые ДК с фенотипом HLA-DR⁺CD83⁺. Мы обнаружили, что печеночные МСК стимулировали созревание ДК. Количество HLA-DR⁺CD83⁺ ДК увеличивалось на 10–15% при сокультивировании с печеночными МСК по сравнению с контрольными клетками. Также печеночные МСК стимулировали пролиферацию аллогенных активированных лимфоцитов при прямом сокультивировании.

Выводы. Иммуномодулирующие свойства печеночных МСК уникальны и отличаются от таковых мезенхимных стволовых клеток, выделенных из других тканевых источников.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы), тема № 5.

ВЛИЯНИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА НА ФУНКЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Бабенко В.А.^{1, 2}, Федулова К.С.³, Плотников Е.Ю.^{1, 2}

¹ НИИ «Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

³ Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Введение. Накоплено большое количество данных о терапевтических эффектах трансплантируемых мезенхимальных стромальных клеток (МСК) при различных патологиях. Одним из механизмов действия МСК является регуляция работы иммунной системы при различных состояниях организма, связанных с воспалением. Провоспалительные факторы (фактор некроза опухоли α и интерферон γ) и различные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (например, липополисахарид *E. coli* (ЛПС) в определенных условиях могут вызывать активацию МСК, усиливая их пролиферацию и иммуносупрессивные свойства. При этом практически отсутствуют данные о метаболическом профиле МСК, подвергшихся воздействию ЛПС.

Целью работы являлось изучение изменений в параметрах энергетического метаболизма и пролиферации МСК под влиянием агониста TLR4, ЛПС *E. coli*.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на МСК, полученных из костного мозга беспородных 7–9-дневных крысят. Для моделирования провоспалительного окружения *in vitro* МСК в течение 6 суток подвергали ежедневным шестичасовым инкубациям в среде с добавлением ЛПС в концентрации 10 нг/мл. Спустя 48 часов после последней инкубации в реальном времени анализировали скорость пролиферации клеток на приборе RTCA iCELLigence, а также оценивали параметры энергетического метаболизма в ходе стандартных тестов на приборе Seahorse XFp Analyzer.

Результаты. Многократная обработка ЛПС по описанной выше схеме вызывала увеличение скорости удвоения МСК в 1,5 раза. Анализ метаболизма клеток показал, что ЛПС вызвал повышение уровня гликолиза в базальных условиях (после добавления глюкозы) в 2 раза и максимальной гликолитической способности в 1,5 раза. Результаты анализа скорости потребления кислорода после добавления ингибиторов дыхания не выявили статистически значимых изменений, что свидетельствует о сходном уровне дыхания интактных и подвергавшихся воздействию ЛПС клеток. Таким образом, результаты нашего исследования показали, что многократное воздействие ЛПС на МСК повышает уровень пролиферации и гликолиза в них.

Заключение. Полученные результаты согласуются с данными других исследований об увеличении пролиферативного потенциала МСК под действием ЛПС, а также активации гликолитического метаболизма на фоне воздействия ряда медиаторов воспаления. Поскольку существуют указания на связь усиления гликолиза с повышением терапевтических эффектов МСК, то полученные нами результаты могут служить основой для повышения эффективности клеточной терапии с использованием МСК.

Работа поддержана грантом РФФИ 20-54-56028.

КЛЕТКИ СЕРТОЛИ: ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА, МЕТОДЫ ИЗОЛЯЦИИ И КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Скалецкий Н.Н., Скалецкая Г.Н.

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

Введение. Возникновение побочных эффектов, сопутствующих применению иммуносупрессивной терапии, практически неизбежной при пересадке органов и тканей, существенно усложняет и ограничивает оказание трансплантационной помощи. В связи с этим вызывает интерес использование естественных механизмов обеспечения иммунологической толерантности, выявленных в организмах животных и человека, которые бы позволили уменьшить интенсивность иммуносупрессии или полностью от нее отказаться. Давно известно, что в организме есть определенные места, где иммунные реакции практически невозможны. Одной из таких иммунопривилегированных зон являются семенники. В настоящем сообщении анализируются основные способы изоляции и культивирования клеток Сертоли (КС), локализующихся в семенном эпителии и обладающих иммуномодулирующими свойствами.

Изоляция КС. Основной целью выделения КС из семенников является устранение из получаемого препарата контаминирующих его элементов соединительной ткани и интерстициальных клеток. Для этого механически удаляют белковую оболочку, состоящую из фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и внеклеточного матрикса. Декапсулированные семенники тщательно измельчают, чтобы высвободить интерстициальные клетки (клетки Лейдига, перитубулярные миоидные клетки, макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты и МСК), которые затем вымывают серией декантирований. Оставшуюся в осадке ткань подвергают двухэтапной инкубации в смеси ферментов, состоящей из коллагеназы, трипсина и гиалуронидазы.

Получение культур КС. Культивирование выделенных КС обычно проводят в классических ростовых средах (Дульбекко, Игла) с бычьей фетальной сывороткой и добавками, имитирующими микроокружение, существующее *in vivo*. В то же время неиспользование питательных добавок, прежде всего сыворотки, создающее условия для «голодания» КС, препятствует значительному увеличению количества быстро пролиферирующих клеток-контаминантов. Нами предлагается метод получения органотипических культур из семенников, заключающийся, в основном, в механическом измельчении тестикулярной ткани и использовании бессывороточной среды, который обеспечивает для КС естественное микроокружение в процессе длительной инкубации.

Заключение. Применяемые методы изоляции и культивирования КС представляют собой, как правило, многоэтапные, недостаточно продуктивные и затратные процедуры. В связи с этим разработка рациональных и эффективных подходов к получению органотипических культур (органоеидов) из семенников может обеспечить для КС комфортные условия длительного выживания и функционирования в условиях *in vitro* и *in vivo*.

БЕСКОНТРАСТНАЯ FLIM-ДИАГНОСТИКА КАЧЕСТВА ТРАНСПЛАНТИРУЕМЫХ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кашина А.В.¹, Бардина П.С.¹, Корнилова И.А.¹, Крюков Э.Р.¹, Елагин В.В.¹, Дуденкова В.В.¹, Каширина А.С.¹, Кучин Д.М.³, Загайнова Е.В.^{1, 2}, Загайнов В.Е.^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

² Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород

³ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород

Введение. Выделение достаточного количества высококачественных островков Лангерганса поджелудочной железы является предпосылкой к их успешной ауто- и аллотрансплантации. Однако до сих пор не решена проблема оценки качества островков в целой ткани и изолированных островковых клеток без разрушения структуры и использования экзогенных красителей.

Целью данной работы была разработка методики оценки качества островков поджелудочной железы человека и экспериментальных животных в тканях и изолированных островковых клеток на основе технологий метаболической визуализации на основе FLIM (микроскопии детекции времени жизни флуоресценции) и автофлуоресценции внутриклеточного кофактора НАД(Ф) Н.

Материалы и методы. Для определения времени жизни флуоресценции (t_1 , t_2) и вкладов времен жизни флуоресценции свободных и связанных форм НАД(Ф) Н (a_1 , a_2) использовали микроскоп LSM 880 (Carl Zeiss, Германия), оснащенный системой FLIM для микроскопии с временным разрешением (Becker & Hickel GmbH, Германия). Исследовали влияние времени хранения (1 и 8 часов в растворе Кустодиола) поджелудочной железы человека на сохранение жизнеспособности и метаболизма островков, а также оценена возможность применения метода FLIM для анализа качества островковых клеток в патологической и нормальной поджелудочной железе.

Результаты и обсуждение. Показано, что островки Лангерганса в образцах поджелудочной железы через 1–2 часа после забора и хранения в растворе Кустодиола характеризовались FLIM значениями, соответствующими более гликолитическому статусу по сравнению с островками в образцах через 8 часов хранения в растворе Кустодиола. Данные изменения метаболического статуса островковых клеток могут быть связаны с разрушением и дальнейшей гибелью островковых клеток. Более того, обнаружено, что параметры FLIM островковых клеток в патологической и нормальной поджелудочной железе различались. Эти метаболические различия могут быть связаны с нарушением синтеза инсулина островковых клеток патологической поджелудочной железы. Метаболическая визуализация FLIM также была успешно применена для оценки метаболизма и жизнеспособности изолированных островковых клеток. При стимуляции глюкозой изолированные островки характеризовались типичным для НАД(Ф) Н временами жизни флуоресценции, что указывает на сохранение их жизнеспособности и метаболически активного статуса после выделения.

Заключение. Бесконтрастная FLIM-диагностика может использоваться как для получения новых критериев FLIM для идентификации качества и метаболизма островковых клеток, так и для разработки экспресс-метода анализа жизнеспособности островков при трансплантации островков в клинику.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения РФ (государственное задание № АААА-А20-120022590096-6).

МИГРАЦИЯ, ПРОЛИФЕРАЦИЯ И АПОПТОЗ КАК КЛЮЧЕВЫЕ ПРОЦЕССЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОПУЛЯЦИИ МАКРОФАГОВ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ

Ельчанинов А.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Введение. В печень после резекции мигрирует большое количество клеток костномозгового происхождения, что является общей чертой репаративных процессов у позвоночных животных. Макрофаги являются ключевыми клетками, регулирующими регенерацию печени. Участие мигрирующих моноцитов/макрофагов костномозгового происхождения в репарации печени после 70% резекции остается дискуссионным.

Цель: изучить масштабы рекрутинга Ly6C + макрофагов, оценить вклад пролиферации и клеточной гибели в поддержание численности макрофагов печени, изучить их профиль экспрессии мРНК и микроРНК макрофагов печени.

Материалы и методы. У самцов мышей линии BalbC воспроизводили модель регенерации печени после 70% резекции. Макрофаги выделяли с помощью магнитного сортирования по маркеру F4/80. У полученных макрофагов методом проточной цитометрии и иммуноцитохимии изучали иммунофенотип, уровень пролиферации и клеточной гибели. Профиль экспрессии мРНК и микроРНК изучали с помощью Наностринга, данные подтверждали методом ПЦР-РВ, содержание белка определяли методом вестерн-блотта и ELISA.

Результаты. Резекция 70% паренхимы вызывает миграцию Ly6C + CD11b + макрофагов в печень, начиная с 1-х суток после операции, при этом в печени уменьшается доля CD206 + макрофагов. Также в ходе регенерации активируется пролиферация макрофагов, максимальный уровень которой отмечается на 3-и сутки регенерации, уровень клеточной гибели не играет ведущей роли в поддержании численности макрофагов. В профиле экспрессии мРНК макрофагов регенерирующей печени преобладают гены, связанные с хемокиновыми сигнальными путями, а в профиле микроРНК – связанные с регуляцией метаболических путей печени. Популяция макрофагов печени, регенерирующей после 70% резекции, определяется несколькими гистогенетическими процессами: миграция моноцитов/макрофагов, пролиферация макрофагов и клеточная гибель.

Заключение. Профиль экспрессии мРНК и микроРНК не позволяет определить фенотип макрофагов регенерирующей печени однозначно как про- или противовоспалительный. В макрофагах печени повышается экспрессия факторов хемоаттракции моноцитов и других лейкоцитов, при этом значительная часть генов и микроРНК, экспрессия которых изменяется, связаны с регуляцией пролиферации, клеточной гибели, а также метаболических процессов в печени.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения РФ в рамках государственного задания (№ 121040600409-1).

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОФЕНОТИПА МАКРОФАГОВ РАЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ

Лохонина А.В., Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Заболевания печени являются серьезной медицинской проблемой во всем мире. В связи с этим актуальным является разработка новых способов стимуляции репаративных процессов в печени. Неотъемлемым участником репаративных процессов и воспалительных реакций в печени являются резидентные макрофаги – клетки Купфера, а также макрофаги, мигрирующие в печень при ее повреждении. Большинство работ, касающихся участия макрофагов разного происхождения в регенерации печени, выполнены на модели токсического повреждения печени. На таких моделях достоверно установлена миграция моноцитов в поврежденную ткань печени. Данные о роли моноцитарных макрофагов в регенерации печени млекопитающих крайне противоречивы.

Для изучения репаративного процесса нами была воспроизведена модель регенерации печени после 70% резекции паренхимы у мыши. Оперированные животные выводили из эксперимента на 1-е, 3-и, 7-е, 10-е и 14-е сутки после резекции. Макрофаги выделяли методом иммуномагнитного сортирования по специфическому маркеру F4/80. Методом проточной цитометрии оценивали экспрессию поверхностных и внутриклеточных маркеров: Ly6C, CD11b (маркеры макрофагов костномозгового происхождения), CD163, CD206, CD86 (функциональные маркеры макрофагов), Ly6G (маркер эозинофилов). В качестве контроля использовали макрофаги, выделенные из неоперированной печени мыши.

В эксперименте установлено, что в печень на 1-е сутки после резекции мигрируют макрофаги костномозгового происхождения (положительные по CD11b и Ly6C). Максимальное их количество в выделенной популяции наблюдалось на 3-и сутки после резекции. Вероятно, с этим связано снижение среди макрофагов регенерирующей печени доли клеток, экспрессирующих маркеры M2-макрофагов – CD163 и CD206. Резекция печени вызывает миграцию в печень эозинофилов (Ly6G⁺) начиная с 1-х суток после операции. Доля CD86-положительных M1-макрофагов также снижается на 1-е сутки и только к 14-м суткам достигает количества, которое было до резекции.

Понимание процессов регенерации печени и возможность воздействовать на них имеет большое терапевтическое значение. Несмотря на многочисленные исследования, молекулярные механизмы, лежащие в основе процесса регенерации печени, изучены не до конца. Получение новых знаний об особенностях пластичности и функциональной активности гетерогенной макрофагальной популяции позволит лучше понять их роль в поддержании и восстановлении гомеостаза, а значит, и разработать новые эффективные способы стимуляции репаративных ответов. Изучение макрофагов как одной из мишеней терапевтического воздействия необходимо для обоснования и разработки новых подходов в лечении разного рода патологий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения РФ в рамках государственного задания № 121040600436-7.

ТРАНЗИЕНТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ МАКРОФАГОВ ДЛЯ АКТИВАЦИИ ИХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Полтавец А.С., Вишнякова П.А., Зацепин Т.С., Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Введение. Макрофаги – это клетки врожденного иммунитета, играющие важную роль как при физиологических, так и при патологических состояниях. Согласно концепции бинарной поляризации, существуют два состояния макрофагов: классически активированные макрофаги и альтернативно активированные макрофаги, которые способствуют ангиогенезу, ремоделированию матрикса. Направленное программирование определенной популяции макрофагов на сегодняшний день является актуальной проблемой, так как в различных состояниях макрофаги выполняют ключевые функции для разрешения воспаления или активации регенерации тканей. Существуют данные о ключевых каскадах, активирующихся при поляризации макрофагов, но известны единичные мастер-гены, активация или подавление которых стимулирует смещение поляризации. Индолеамин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1) была идентифицирована как фермент, обладающий иммуномодулирующими функциями, а также вовлеченный в катаболизм незаменимой аминокислоты L-триптофана. Этот фермент экспрессируется в макрофагах, а также в эпителиальных и дендритных клетках, индуцированных провоспалительными цитокинами. В некоторых работах было показано, что белок BIN1 является ингибитором IDO1, и по последним данным, может подавлять рост раковых клеток. Направленное программирование макрофагов является новой и активно развивающейся областью.

Целью работы является смещение поляризации макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа M1 и изучение противоопухолевых свойств модифицированных клеток.

Результаты. Оптимизирован протокол выделения с помощью магнитного сортирования, дифференцировки и дальнейшей поляризации моноцитов CD14⁺ из крови здоровых доноров. Получены данные по транскриптому, и проведен биоинформатический анализ для выявления наиболее значимых различий двух групп клеток – наивных и провоспалительных макрофагов. Было показано, что при поляризации макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа с помощью индукции LPS экспрессия IDO1 растет, тогда как экспрессия BIN1 падает ($p < 0,05$). Для выявления влияния генов IDO1 и BIN1 на смещение поляризации макрофагов в направлении фенотипа M1 нами было решено провести нокдаун посредством малых некодирующих РНК (мнРНК) на первичной линии макрофагов CD14⁺. Была проведена оценка эффективности трансфекции, которая при разных концентрациях мнРНК составляла от 60 до 80%. При анализе экспрессии было подтверждено, что при нокдауне IDO1 экспрессия BIN1 значительно снижается. Также были оценены маркеры поляризации для оценки фенотипа макрофагов после нокдауна.

Заключение. Впервые была проведена транзистная модификация первичной линии макрофагов из крови CD14⁺ и показано влияние IDO1 и BIN1 на активацию про- или противовоспалительного фенотипа.

Данная работа выполнена в рамках государственного задания № 5-A21.

ЭСТРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ МАКРОФАГОВ В ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКЕ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Вишнякова П.А., Полтавец А.С., Мидибер К.Ю., Муминова К.Т., Потапова А.А.,
Ходжаева З.С., Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Преэклампсия – это серьезное гестационное заболевание, угрожающее жизни и здоровью матери и ребенка. В основе патогенеза преэклампсии может лежать нарушение нормальной работы врожденного иммунитета матери, что, в частности, может быть вызвано дисбалансом макрофагальных фенотипов плаценты. Фенотип макрофага зависит от микроокружения и молекул, циркулирующих в крови и тканевой жидкости, таких как цитокины и гормоны. Известно, что при преэклампсии происходит снижение уровня эстрогенов. Это может повлиять на экспрессию эстрогеновых рецепторов и поляризацию макрофагов. Наше исследование было направлено на сравнительную оценку провоспалительных (TNF α) и противовоспалительных (CD206, MMP9, HGF) маркеров, а также уровней рецептора эстрогена α (ER α), экспрессируемых децидуальными макрофагами, при нормальной беременности и у пациенток с ранней и поздней преэклампсией. Образцы ткани decidua basalis исследовали с помощью иммуногистохимии и вестерн-блоттинга. Выделение децидуальных макрофагов и их характеристика были выполнены с использованием культуральных методов, проточной цитометрии и ПЦР в реальном времени. Более 50% изолированных децидуальных макрофагов были положительны по пан-макрофагальному маркеру CD68. В группе с преэклампсией с ранним началом уровни рецептора эстрогена α в децидуальной оболочке были значимо снижены. Кроме того, были значимо снижены уровни белков HGF и CD206 в обеих группах с преэклампсией по сравнению с контрольной группой. Это согласуется с литературными данными – снижение уровня эстрогена способно влиять на экспрессию эстрогенового рецептора. Известно, что эстрогены являются мощными противовоспалительными агентами. Как следствие их сниженного уровня при преэклампсии происходит дисбаланс про- и противовоспалительных макрофагов плаценты. Наблюдаемое подавление рецептора эстрогена α , HGF и CD206 может вносить вклад в баланс макрофагальных фенотипов, и таким образом, в патогенез преэклампсии. Использование эстрогенов и трансплантация собственных макрофагов, поляризованных в направлении противовоспалительного фенотипа и полученных из моноцитов пациентки, может стать перспективной технологией купирования преэклампсии и пролонгирования беременности, что, однако, еще предстоит доказать на животных моделях.

Данная работа выполнена в рамках государственного задания № 23-А21 «Моноцит-макрофагальная система при физиологической беременности и при преэклампсии».

ОЦЕНКА ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ИЗ ТКАНЕЙ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА ЧЕЛОВЕКА

Петровская Е.Г., Назарова Е.А., Примакова Е.А., Дедюля Н.И., Янушевская Е.А., Смольникова В.В., Романова И.А., Гриневич В.Ю., Кривенко С.И.

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

Плацента – временный внезародышевый орган, который поддерживает нормальный рост и развитие плода. Она является перспективным источником для получения мезенхимальных стволовых клеток человека (МСК), которые наиболее часто используются в регенеративной медицине.

Целью исследования являлась оценка продукции цитокинов и факторов роста (IL-6, HGF, NGF, VEGF-A, MIF, MCP-1, sVCAM-1, MCP-3) в супернатантах культур МСК, полученных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса (децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона, амниотической мембраны и пупочного канатика).

Методы. Объектом исследования являлись супернатанты культур МСК, выделенных из образцов плаценты (n = 8) от здоровых обследованных рожениц, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Определение концентрации продуктов секреции МСК проводили на анализаторе Luminex 200 мультиплексным анализом с использованием магнитных частиц в составе наборов Milliplex MAP Kit (Merck KGaA, Германия).

Результаты. МСК из различных тканей плацентарно-пуповинного комплекса показали значительные различия в уровнях секреции продуцируемых ростовых факторов и цитокинов. Наиболее высокие концентрации HGF (более 100 000 пк/мл) определялись в образцах супернатантов культур МСК, выделенных из хориальной пластинки и ворсинок хориона, тогда как для МСК, полученных из амниотической мембраны, данный показатель не превышал 11427,39 [3378,05; 19182,05] пк/мл. МСК из децидуальной ткани по сравнению с МСК из других тканей плацентарно-пуповинного комплекса характеризовались наиболее высоким уровнем секреции VEGF-A – (669,66 [620,20; 719,13] пк/мл). Наиболее высокий уровень продукции MIF регистрировался в образцах супернатантов культур МСК из децидуальной ткани и амниотической мембраны (117,61 [90,44; 144,61] пк/мл и 79,87 [69,75; 162,57] пк/мл соответственно). Уровни продукции IL-6, NGF, MCP-1, sVCAM-1 были сопоставимы для исследованных культур МСК из различных тканей плацентарно-пуповинного комплекса. Показатели продукции MCP-3 для исследованных типов МСК также характеризовались сопоставимыми значениями, за исключением МСК из амниотической мембраны, для которых определялись наиболее низкие концентрации данного цитокина: 108,62 [11,55; 205,70] пк/мл.

Заключение. Полученные данные о цитокин-продуцирующих свойствах МСК пуповинно-плацентарного комплекса могут быть использованы в регенеративной медицине для получения биомедицинских клеточных продуктов с заданными целевыми свойствами, предназначенных для восстановления различных типов тканей организма.

ОЦЕНКА УРОВНЯ АПОПТОЗА И НЕКРОЗА В КУЛЬТУРЕ ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ФОТОФЕРЕЗА

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

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

Введение. Одним из перспективных методов достижения иммунологической толерантности при трансплантации солидных органов является экстракорпоральный фотоферез (ЭФФ). Выдвигаются различные гипотезы толерогенных эффектов, обусловленных ЭФФ. Согласно одной из них, в основе иммуномодулирующего эффекта ЭФФ лежит индукция апоптоза лимфоцитов в аферезном продукте. Известно, что аферез (проводится перед выполнением процедуры ЭФФ) приводит к некрозу и запуску апоптоза у части лимфоцитов в аферезном продукте.

Цель: оценить уровень апоптоза лимфоцитов в культуре клеток аферезного продукта до и после выполнения ЭФФ у пациентов в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени.

Материалы и методы. Проведена сравнительная оценка уровня апоптоза и некроза в двух группах культур клеток: в культурах, полученных из аферезного продукта, до проведения ЭФФ ($n = 26$) и в культурах, полученных из аферезного продукта, после проведения процедуры ЭФФ ($n = 26$). Мононуклеарная фракция после выделения на градиенте плотности Ficoll-Paque ($\rho = 1,077$ г/л) высеивалась в культуральные флаконы в концентрации 600×10^3 /мл на 72 часа. Уровень апоптоза и некроза оценивали иммунофенотипически с использованием аннексина V (AnnV) и 7-аминоактиномицина-D (7-AAD) соответственно, чтобы обнаружить экспрессию фосфатидилсерина (PS) на внешней стороне плазматической мембраны.

Результаты. Выявлен более высокий уровень AnnV на CD19+ (Me 26,1 [1,1; 91,4], CD3+ (Me 13 [0,7; 43,4]) и CD16+ CD56+-лимфоцитах (Me 32,95 [0,9; 98]) после ЭФФ по сравнению с данным показателем до процедуры ЭФФ (Me 13,7 [1,8; 59,6], 11 [0,4; 28,9], 19,3 [0,6; 68,5] соответственно). Однако статистически значимые различия были установлены только для CD3+ ($p = 0,035$, $n = 23$, тест Манна–Уитни) и CD19+-лимфоцитов ($p = 0,009$, $n = 23$, тест Манна–Уитни). При оценке уровня некроза в культурах до и после ЭФФ выявлен статистически достоверный более высокий уровень 7-AAD на CD3+-лимфоцитах (Me 7,4 [0, 37,5]) по сравнению с уровнем до ЭФФ (Me 1,4 [0,1; 9,2]) ($p = 0,01$, $n = 23$, тест Манна–Уитни).

Заключение. Применение ЭФФ вызывает увеличение уровня апоптоза лимфоцитов *in vitro*, что может определять иммуномодулирующий эффект ЭФФ *in vivo*. В дальнейшем эти данные могут внести вклад в понимание иммунологических механизмов иммуносупрессивного эффекта ЭФФ, что будет способствовать оптимизации стратегии применения экстракорпорального фотофереза при трансплантации солидных органов.

К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР НА КЛЕТКИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ *IN VITRO*

Савченкова И.П.¹, Осипова Ю.А.¹, Савченкова Е.А.¹, Иголкина Л.А.²

¹ ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко» РАН, Москва

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград

Введение. В медицине, в том числе ветеринарной, интенсивно развивается направление, которое рассматривает применение низких температур при лечении различных заболеваний человека и животных. Конкретные механизмы устойчивости различных типов клеток к действию низких температур в процессе их охлаждения до сих пор остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Цель: представляло интерес сравнить *in vitro* реакцию клеток, выделенных из жировой ткани с фенотипом мультипотентных мезенхимных стволовых, и эмбриональных фибробластов на действие низких температур.

Материалы и методы. Объектом исследования были мультипотентные мезенхимные стволовые клетки (ММСК), выделенные из жировой ткани человека, в том числе подвергнутой низкотемпературному шоку ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ без ДМСО) и мышечные диплоидные эмбриональные фибробласты. Для изучения действия низких температур один из двух культуральных флаконов (площадь 25 см^2) с монослоем клеток помещали в холодильник ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$), а второй – в жидкий азот ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$). Время нахождения клеток при указанных температурах составляло 15, 30 и 60 с, а скорость экспозиции – $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ в мин. Оценка клеток проводили сразу после оттаивания, через 24 ч, 3, 5, 7 и 9 сут культивирования, окраской трипановым синим (0,02% раствор) по скорости и качеству формируемого клеточного монослоя и способности ММСК при индукции формировать клетки жировой ткани. Анализ полученных результатов продемонстрировал, что все типы клеток устойчивы к воздействию указанных параметров низких температур.

Результаты. Помещение всех клеток на $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ не оказывало отрицательного действия ни в одном из указанных параметров. Клетки после оттаивания сохраняли полный монослой, были жизнеспособными и сохраняли способность к пролиферации, а ММСК к дифференцировке в адипогенном направлении. При помещении клеток в жидкий азот наблюдали разрыв монослоя во всех культуральных флаконах и увеличение числа мертвых клеток. Оставшиеся жизнеспособными клетки формировали монослой, но с различной скоростью (от 5 до 9 сут). Было замечено, что наиболее устойчивыми к действию низких температур являются ММСК, которые были выделены нами ранее из жировой ткани человека, подвергнутой физиологическому шоку.

Заключение. Таким образом, полученные результаты могут быть полезными для дальнейшего изучения процессов и механизмов, лежащих в основе устойчивости клеток млекопитающих к холоду.

ЛЕЧЕНИЕ ОТТОРЖЕНИЯ КОЖНОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА СОБАКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Викторова Е.В., Платонова С.А., Шагова Н.В., Савченкова И.П.

ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко» РАН, Москва

Аутологичная пересадка кожных трансплантатов, как правило, используется для закрытия обширных кожных повреждений. Такой перенос большого участка ткани способен вызвать вторичные раны на коже пациента с воспалением и нарушением местного кровоснабжения, что препятствует физиологической регенерации и приживлению кожи. В связи с этим нашей целью являлось изучить влияние аллогенных мультипотентных мезенхимных стволовых клеток (МСК), на некротизированный кожный ауто трансплантат собаки. Область применения – собака 7 лет, метис овчарки, живет на улице, специальной техникой получила обширную кожную травму, распространяющуюся во всю каудальную часть спины. Рентгенодиагностика повреждений костной ткани не выявила. С травмой животное провело на улице при отрицательных температурах две недели. Учитывая все обстоятельства, предоперационной подготовки проведено не было. Во время операции по закрытию раневого дефекта применена аутопластика несвободного кожного лоскута, с области спины на достаточно узкой питающей ножке. При размере раневой поверхности (18 см, 12 см) по двум точкам измерения ширина лоскутной ножки составляла 2 см. На 8-е сутки после операции при плановом осмотре обнаружены значительные признаки асептического некроза, трансплантированного кожного лоскута (отторжение каудальной части). Краниальная его часть была без признаков некроза с расплавлением швов по всему периметру трансплантата. Принято решение по применению клеточного материала, представленного аллогенными МСК собаки. Эти клетки были выделены из жировой ткани собаки и охарактеризованы нами ранее. На 9-е сутки после ауто трансплантации кожного лоскута проведено инъекционное введение МСК, под участок отторжения лоскута и область швов, в количестве 2×10^7 клеток. Через 3 недели после введения МСК для стимуляции регенерации во время ежедневных обработок использовалась их кондиционная среда. В результате через сутки после инъекции аллогенных МСК состояние в зоне отторжения кожного лоскута стабилизировалось, зона мацерации локализовалась. В области краниальных швов мацерация купировалась полностью. Данная клиническая картина наблюдалась на фоне отсутствия местных обработок в течение последующих 10 суток, пока специалисты не заработали доверия у животного. Через 3 недели произошло отторжение некротизированного кожного лоскута, до момента введения МСК. Участок лоскута отторгся по демаркационной линии с положительной динамикой регенерации тканей под ним. В зоне отхождения лоскута была поверхностная эрозивная рана, чистая с отсутствием лишней грануляции. Размер дефекта на момент отхождения каудального участка лоскута (8, 7, 2 см) по нескольким точкам раневого дефекта. Дальнейшая динамика заживления была стабильно положительная с быстрой регенерацией пораженного участка. Через 10 недель наблюдалось полное закрытие кожного дефекта с ростом шерсти по периферии дефекта. Полученные нами результаты демонстрируют высокую эффективность применения МСК при отторжении кожного ауто трансплантата собаки.

**8. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ**

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКИХ ЛЕГКИХ

Готье С.В.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Шигаев Е.Ф.¹, Пашков И.В.¹, Яковлева В.Б.¹, Олешкевич Д.О.¹, Латыпов Р.А.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Введение. Медикаментозная иммуносупрессия (МИ) у реципиентов солидных органов (РСО) является значимым фактором риска инфицирования и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) SARS-CoV-2. Несмотря на продолжительность пандемии и количество пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, данные о характере течения, подходах к терапии и ее результатах у РСО, в особенности у реципиентов донорских легких, носят крайне ограниченный характер.

Цель исследования: оценить характер течения, методы и результаты лечения НКИ у реципиентов донорских легких.

Материалы и методы. За период пандемии НКИ в ФГБУ «НМИЦ ТИО» зарегистрировано 14 наблюдений SARS-CoV-2 у реципиентов донорских легких, подтвержденных данными лабораторных анализов (положительные ПЦР, наличие антител IgM/IgG к SARS-CoV-2 выше пороговых значений). Проведена оценка течения острого периода заболевания, отдаленных результатов перенесенной коронавирусной инфекции, и ее влияние на функцию легочного трансплантата.

Результаты. Из 14 пациентов 10 перенесли НКИ в легкой форме, без потребности в стационарном лечении (пациенты отмечали эпизоды повышения температуры до фебрильных цифр не более недели), признаки воспалительных изменений, по данным компьютерной томографии, у данной группы пациентов были минимальными или отсутствовали (КТ 0–1). Для данной группы пациентов проводилась коррекция МИ (редукция дозировки такролимуса, отмена микофенолатов или mTOR ингибиторов, 1,5–2-кратная эскалация дозировки метилпреднизолона), назначение пероральной антибактериальной терапии в профилактической дозировке. У 4 пациентов тяжесть состояния (КТ 2–3) потребовала стационарного лечения с проведением длительной респираторной поддержки и в/в антибактериальной терапии. Зафиксирован 1 летальный исход в результате острого нарушения мозгового кровообращения. В остальных случаях тактика редукции МИ под контролем сывороточных концентраций такролимуса в сочетании с проводимым лечением продемонстрировала свою высокую эффективность. Длительность стационарного лечения у данных пациентов составила около 1 месяца. При контрольном обследовании через 1 месяц функция трансплантированных легких снижена, отмечались остаточные поствоспалительные изменения. Результаты обследования через 3 месяца после выздоровления в обеих группах продемонстрировали восстановление функции трансплантированных легких до показателей, предшествовавших заболеванию НКИ.

Заключение. Реципиенты донорских легких подвержены высокому риску заболевания НКИ. Своевременная коррекция МИ, динамический контроль сывороточной концентрации такролимуса, назначение профилактической антибактериальной терапии снижают риски осложненного течения и неблагоприятных исходов НКИ.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ОПЫТ НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА

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

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

Цель: оценить частоту встречаемости и особенности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 после трансплантации сердца (ТС).

Материалы и методы. В исследование были включены реципиенты (n = 121), перенесшие ТС в Центре в период с января 2010-го по апрель 2021 г. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина, микофеноловой кислотой/эверолимусом, глюкокортикостероидами. Индукция проводилась большинству реципиентов (93%, n = 113): у 97 – базиликсимабом и у 16 – антитимоцитарным глобулином. COVID-19 был подтвержден по результатам мазка из носоглотки/ротоглотки или анализа крови на IgM к SARS-CoV-2 и/или данными компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Результаты. В период с февраля 2020-го по апрель 2021 г. было диагностировано 67 случаев: 57 – первичных, 9 – повторных, 1 – трехкратное инфицирование. COVID-19 развился у 57 (47%) трансплантированных пациентов (41 мужчина), у 46 (81%) из них в сроки более 1 года после ТС. Пневмония развилась в 56 (84%) случаях. Легкое течение заболевания наблюдалось в 38 (57%) эпизодах, среднетяжелое – 26 (39%), тяжелое – 3 (4%). Лечение на амбулаторном этапе было начато с первых суток и включало в себя назначение противовирусной терапии (осельтамивир), муколитиков (бромгексин), аскорбиновой кислоты, холекальциферола и антикоагулянтов. С первого дня появления клинической симптоматики микофеноловая кислота/эверолимус были временно отменены. В случае дебюта заболевания с повышением температуры более 38,0 °С с высоким риском микст-инфекции назначался левофлоксацин. В десяти случаях (15%) больные были госпитализированы в связи с развитием среднетяжелого/тяжелого течения COVID-19. У трех реципиентов через 3 недели после дебюта клиники инфекционного процесса с микст-генезом пневмонии (бактериальная + COVID-19) развилась дисфункция сердечного трансплантата, которая была успешно купирована пульс-терапией стероидами и возобновлением приема микофеноловой кислоты в высоких дозах. Два пациента в возрасте 58 (по КТ ОГК – 70%) и 60 лет (по КТ ОГК – 48%) умерли в сроки 38 и 42 дня соответственно от начала заболевания COVID-19 от бактериальной инфекции, осложненной развитием сепсиса.

Заключение. Проведенное исследование показало высокую степень инфицирования COVID-19 после ТС – 55%. Легкое течение заболевания наблюдалось у большинства пациентов – в 57%, среднетяжелое/тяжелое – 43%. Спустя один год от начала пандемии летальность среди трансплантированных пациентов с COVID-19 составила 3%. Своевременно начатая терапия инфекционного процесса и коррекция иммуносупрессии позволили минимизировать тяжелое течение COVID-19.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА)

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

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

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представлялась для реципиентов трансплантатов печени более опасной, чем для общей популяции, поскольку в период после трансплантации печени (ТП) они получают иммуносупрессивную терапию. Тем не менее опубликованные данные свидетельствуют, что COVID-19 варьируется от легкой до тяжелой, с аналогичной или более низкой заболеваемостью, чем у населения в целом. Реципиенты в отдаленном периоде, по-видимому, более склонны к тяжелым заболеваниям, чем пациенты в ранние сроки после ТП, что позволяет предположить, что иммуносупрессия сама по себе не увеличивает риск тяжелого COVID-19.

Цель исследования: проанализировать течение COVID-19 у пациентов после ТП, наблюдаемых в одном центре

Материалы и методы. Проведен опрос и анализ медицинской документации пациентов после ТП. В исследование включили 175 человек в сроки после ТП от 0,5 года до 22 лет.

Результаты. За период с марта 2020 г. по май 2021 г. COVID-19 перенесли 38 пациентов в возрасте от 22 до 76 лет ($51,9 \pm 11,6$): 20 женщин (52,6%) и 18 (47,4%) мужчин. Среди заболевших пациентов 14 (36,8%) получали монотерапию такролимусом пролонгированного действия, 24 (63,2%) – двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимус пролонгированного действия и микофенолат). Также все пациенты получали терапию УДХК в качестве гепатопротектора. Бессимптомное течение выявили у 5 пациентов. Инфекция при этом подтверждена только методом ПЦР. Легкое течение COVID-19 наблюдалось у 21 (55,4%), среднетяжелое течение – у 10 (26,3%), тяжелое – у 2 (5,3%) пациентов, случаев крайне тяжелого течения не зафиксировано. Пневмония, подтвержденная КТ, определена у 14 пациентов, из них КТ 1 – у 6 пациентов, КТ 2 – у 6 пациентов, КТ 3 – у 2 пациентов. Летальных исходов не было.

Из всей когорты наблюдаемых пациентов в группе монотерапии заболели 34,1%, и только 18,5% реципиентов из группы на двухкомпонентной иммуносупрессии. Среди пациентов, получающих 3 препарата, заболевших не оказалось. Госпитализированы 10 пациентов, из них 4 получали O_2 -терапию через лицевую маску или назальные катюли в связи со снижением $SpO_2 < 94\%$, потребности в применении других методов оксигенации не было ни в одном случае. В стационаре все реципиенты получали антикоагулянтную, симптоматическую терапию и в отдельных случаях антибактериальную терапию. Длительность госпитализации составила от 10 до 28 суток (в среднем $19,9 \pm 5,9$ суток). При дальнейшем наблюдении дисфункции трансплантата не выявляли.

Заключение. Предварительные данные требуют дальнейшего исследования. Интересным для анализа представляется влияние варианта иммуносупрессии после ТП на заболеваемость COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Нуриахметов Р.Р.^{1, 2}, Загитов А.Р.^{1, 2}, Корнилов М.Н.¹, Мусин И.Р.¹,
Корженевский А.А.^{1, 2}, Мухаметова Р.Р.¹, Амирханова И.А.¹*

¹ ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Пандемия COVID-19 существенно повлияла на организацию помощи и лечение пациентов после трансплантации органов. Активная вирусная инфекция оказывает влияние не только на функцию пересаженного органа, но также оказывает влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Несмотря на значительные усилия в профилактике заболевания и призывы к вакцинации в отделении трансплантации и донорства органов Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова в период с февраля 2020 года по июнь 2021 года наблюдалось 10 пациентов после трансплантации почки. Стационарное лечение в COVID-госпитале потребовалось 7 пациентам, тяжелое течение заболевания зарегистрировано у 4 пациентов. Лечение коронавирусной инфекции проводилось, согласно Клиническим рекомендациям, при этом 3 больных получали патогенетическую терапию ингибиторами IL-6 (олокизумаб). Всем пациентам проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии: отмена препаратов микофеноловой кислоты сроком от 2 недель до 2 месяцев в зависимости от тяжести течения заболевания, а также, при тяжелом течении инфекции, проводилась коррекция дозы такролимуса до целевой концентрации 4–5 нг/мл. За указанный период погибло 2 пациентов, при этом 1 пациент непосредственно от прогрессирования инфекции COVID-19, 1 пациент умер в результате кровотечения в отдаленном сроке после операции.

Таким образом, наш незначительный опыт демонстрирует возможность успешного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией после трансплантации органов, а также необходимость тесной интеграции между врачами инфекционного госпиталя и центра трансплантации.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 (ОЛОКИЗУМАБА) В ЛЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Пустовойтов А.В., Утьманова И.В., Демко И.В.

КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск

В КГБУЗ «ККБ» г. Красноярска с 2016 г. провело 27 успешных трансплантаций сердца, 9 летальных исходов, 1 по причине COVID-19. Учитывая изменившуюся эпидситуацию, остается актуальным метод выбора терапии у пациентов с трансплантацией сердца с COVID-19 на фоне приема иммуносупрессивной терапии. Определяющим является неизвестность патогенетических путей развития инфекции, в том числе ее влияние на кровь, систему свертывания крови, ткань легких, что увеличивает риски отторжения трансплантата.

Цель: проанализировать эффективность олокизумаба у пациентов с COVID-19 после трансплантации сердца в анамнезе.

Материалы и методы. Описан клинический случай успешного применения олокизумаба у пациента К., 49 лет, с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (март 2021 г.) после трансплантации сердца (апрель 2019 г.).

Результаты. Пациент К., 49 лет, поступил в КГБУЗ «ККБ» 01.03.21 г. с признаками ОРВИ, диагностирована новая коронавирусная инфекция (штрихкод: 639867537 – пол.), осложненная внебольничной полисегментарной двухсторонней вирусной пневмонией (КТ-1) ДН-0. При поступлении: СРБ 26 мг/л, лейкопения $3,25 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,8 \times 10^9/\text{л}$, ПКТ 0,04 нг/мл, фибриноген 3,91 г/л, ЭХО-КГ-признаков отторжения трансплантата не выявлено, ФВ 66%. Отменена микофеноловая кислота, снижена доза такролимуса с 5 до 3 мг, дан дексаметазон 24 мг/сут, а/б терапия (цефоперазон), антикоагулянты (фондапаринукс натрия), муколитическая терапия, этиотропная – фавипиравир. Отмечалась ежедневная выраженная отрицательная динамика: лихорадка до 38°C в течение 5 дней, \uparrow СРБ до 84,80 мг/л, лейкоцитоз $11,05 \times 10^9/\text{л}$, выраженная лимфопения до $0,2 \times 10^9/\text{л}$, ПКТ 0,04 нг/мл, фибриноген 4,16 г/л, ферритин 287,40 мкг/л, КТ-3, ДН-2, ЭХО-КГ без отрицательной динамики. Проведен консилиум 07.03.21 г., принято решение о применении олокизумаба 160 мг/мл 0,4 мл п/кож однократно, усилена а/б терапия (цефоперазон отменен, назначен левофлоксацин + линезолид), добавлена антимикотическая терапия (флуконазолом в/в), сГКС (дексаметазон). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: КТ-2, ДН-1, СРБ 11,6 мг/л, лейкоциты $10,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,4 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген 2,97 г/л, ПКТ 0,02 нг/мл. Начато снижение сГКС по схеме, терапия антикоагулянтами в прежней дозе, а/б, антимикотическая, муколитическая терапии, токралимус в дозе 3 мг. В течении месяца сохранялся пол. мазок на ПЦР SARS-Cov-2. От 31.03 получен отр. мазок штрихкод: 639970000. АТ КОВИД-19 IgM пол. КП 12,0; АТ КОВИД-19 IgG пол. КП 13,0. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение. Через 2 месяца у пациента лабораторно все показатели в пределах допустимой нормы КТ-0, ДН-0, возврат к полной базисной иммуносупрессивной терапии: микофеноловая кислота 1440 мг/сут, такролимус 3 мг/сут.

Вывод. Получен успешный опыт применения олокизумаба в лечении COVID-19 у пациента с трансплантацией сердца.

ДИАЛИЗ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Денисов В.К., Онищенко Е.В., Захаров В.В., Варибрус С.А., Захарова О.В., Голубова Т.С., Давыдова Т.О., Попова Я.Н.

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Цель: определение оптимального метода заместительной почечной терапии на фоне пандемии COVID-19.

Материалы и методы. С марта 2020 г. по май 2021 г. в трансплантационном центре Донецкого клинического территориального медицинского объединения заместительную почечную терапию получали 243 пациента, из которых 114 были реципиентами почечных трансплантатов, 118 лечились гемодиализом и 11 – перитонеальным диализом. С марта 2020 года Центр перешел на режим работы в условиях пандемии. Соблюдение противоэпидемических мероприятий, маршрутизация пациентов позволила обеспечить стабильную работу Центра. Для лабораторной диагностики инфицирования коронавирусом использовалось выделение вирусной РНК методом полимеразной цепной реакции в образцах, взятых со слизистых оболочек. Среди наблюдавшихся пациентов инфекция COVID-19 развилась у 32 (27,1%) больных, лечившихся диализом (гемодиализом – 31, перитонеальным диализом – 1) и у 9 (7,9%) реципиентов со сроками менее одного года (3) и более одного года (6) после трансплантации почки.

Результаты. При выявлении COVID-19 лечение диализных пациентов проводилось стационарно по утвержденным протоколам в специализированных учреждениях, трансплантационные реципиенты наблюдались и лечились амбулаторно в условиях самоизоляции. Из 41 больного, получавшего почечную заместительную терапию и заболевшего COVID-19, умерли 12 (29,3%) пациентов. Все они лечились диализом (в том числе, гемодиализом – 11, перитонеальным диализом – 1). Летальность среди трансплантационных реципиентов отсутствовала. Специфической особенностью их ведения на этапе виремии была коррекция иммуносупрессии в виде отмены цитостатиков (азатиоприна или препаратов микофеноловой кислоты), уменьшения вдвое от исходной дозы такролимуса или циклоспорина и продолжения приема стероидов на фоне усиления иммуносупрессивного мониторинга и оценки функции почечного трансплантата. Полученные данные показали, что трансплантация почки, в том числе и в условиях пандемии COVID-19, является более эффективным методом лечения в сравнении с диализом. Возможно, это связано с более высоким изначальным уровнем реабилитации после трансплантации почки в сравнении с диализом, а также с участием иммуносупрессии в подавлении «цитокинового шторма», играющего ведущую роль в патогенезе неблагоприятного исхода при COVID-19. Не исключена вероятность прямого противовирусного действия ингибиторов кальцинейрина, к которым относятся такролимус и циклоспорин.

Выводы. Вирусная инфекция COVID-19 в условиях пандемии стала значимой причиной заболеваемости среди пациентов, получающих почечную заместительную терапию. Трансплантация почек, несмотря на пандемию COVID-19, продолжает оставаться более эффективным и целесообразным методом заместительной почечной терапии в сравнении с диализом.

9.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ

ОПЫТ САМАРСКОГО ЦЕНТРА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ПО КОНВЕРСИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ГЕНЕРИЧЕСКОГО ЦИКЛОСПОРИНА НА ТАКРОЛИМУС ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Парабина Е.В., Мякотных М.Н., Миронов А.А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

Целью исследования является обобщение опыта Самарского центра трансплантации органов и тканей по конверсии иммуносупрессивной терапии с генерического циклоспорина на такролимус пролонгированного действия.

В исследование было включено 66 пациентов, наблюдающихся в СЦТОиТ после трансплантации почки. Средний период наблюдения пациентов составил $8,4 \pm 2,2$ года. Все пациенты, включенные в исследование, после трансплантации почки получали ИСТ циклоспорином. Проведена конверсия ИСТ у 31 пациента в амбулаторном режиме «расширенного» наблюдения, в том числе 5 человек из других регионов. Конверсия на такролимус проводилась в срок от 2 до 12 лет после АТП. Средний срок конверсии после АТП составил $6,9 \pm 2$ года.

Конверсия на такролимус проводилась по следующим причинам: колебания концентрации циклоспорина – 77% случаев; ЦМВ-инфекция – 13% случаев; психоз на фоне приема циклоспорина – 6% случаев; острое клеточное отторжение – 4%.

У пациентов после конверсии отмечалось улучшение функции трансплантата. Так, до конверсии, на фоне приема циклоспорина, средний уровень креатинина составил $151,7 \pm 61,2$ мкмоль/л. После конверсии отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение среднего уровня креатинина до $113,516 \pm 33,2$ мкмоль/л, снижение частоты протеинурии на 38% и более чем в два раза снижение частоты обострения ЦМВ-инфекции.

За время наблюдения возврат на гемодиализ у пациентов после конверсии на такролимус наблюдался у 6 пациентов (19%). Причины возврата на гемодиализ: острое отторжение трансплантата по смешанному типу (клеточное + гуморальное) – 4 пациента; СNI-токсичность – 1 пациент; нефроангиосклероз – 1. Стоит отметить, что за аналогичный период наблюдения возврат на гемодиализ вследствие дисфункции трансплантата у пациентов, принимающих циклоспорин, наблюдался в 11 случаях (31%).

Конверсия ИСТ на такролимус позволила снизить стоимость лечения пациентов. Так, стоимость курса противовирусной терапии VCV (в течение 12 месяцев при репликации ЦМВ-инфекции) после конверсии на такролимус уменьшилась более чем в четыре раза – со 169 128 до 40 824 рублей. Общая стоимость годового курса лечения при схеме лечения «такролимус + ММФ» также оказывается выгоднее с точки зрения фармакоэкономики (302 911 рублей при схеме «циклоспорин + ММФ» и 247 128 при схеме «такролимус + ММФ»).

Выводы

1. Конверсия пациентов с СуА на препарат такролимус пролонгированного действия позволяет улучшить выживаемость трансплантатов у пациентов.
2. Использование новых схем ИСТ (конверсия на такролимус) является более выгодной экономической составляющей при сохранении хорошей эффективности.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА АОРТАЛЬНОМ КЛАПАНЕ И ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЕ

Акопов Г.А., Говорова Т.Н., Иванов А.С., Бондаренко Д.М.

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

Цель: оценить отдаленные результаты клапансохраняющих реконструкций на аортальном клапане и восходящей аорте при коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 пациентов с аортальной недостаточностью, оперированных в нашем центре с 2011-го по 2020 г. Возраст пациентов составил 48 ± 16 (от 4 до 81) лет, 64% (32) из них мужчины. Аневризма восходящего отдела аорты – у 35 (70%) пациентов. Аневризма дуги аорты – у 2 (4%). Расслоенная аневризма типа А по классификации Stanford – у 8 (16%) пациентов. Дилатация фиброзного кольца – у 2 (4%) пациентов, синусов Вальсальвы – у 6 (12%), синотубулярного гребня – у 24 (48%), восходящего отдела аорты – у 5 (10%). Размер фиброзного кольца аортального кольца составил $2,6 \pm 0,4$ см (от 1 до 3 см). Размер восходящего отдела аорты $4,9 \pm 1$ см. Z-критерий колебался от $-1,64$ до $9,96$. Значимые отклонения Z-критерия ($\geq \pm 1,96$) у 43 пациентов (86%). Среднее значение пикового градиента систолического давления между левым желудочком и аортой составило $17,8 \pm 11,6$ (от 6 до 78) мм рт. ст. Индекс массы миокарда левого желудочка составил $226,1 \pm 44,5$ г/м². Фракция выброса ЛЖ составила $59,4 \pm 6,8\%$. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы отмечена у 22 (44%) пациентов. Ишемическая болезнь сердца с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий – у 12 (24%) пациентов. Порок митрального клапана – у 12 (24%), порок трикуспидального клапана – у 7 (14%).

У 47 пациентов коррекция порока выполнена через срединную стернотомию (94%), у остальных – через верхнюю срединную мини-стернотомию. У 36 (72%) пациентов трехстворчатый клапан, у 14 (28%) – двустворчатый (обе коронарные – у 8 (16%); одна коронарная и одна некоронарная – у 6 (12%) пациентов).

Операцию David I выполнили у 23 пациентов (46%), из них с пластикой митрального и трикуспидального клапанов – 1 (2%), с пластикой митрального и трикуспидального клапанов и коронарным шунтированием – 1 (2%), с протезированием дуги аорты – 1 (2%), с протезированием дуги и грудного отдела аорты по типу elephant trunk – 1 (2%). Операция Florida Sleeve – 9 (18%), из них с пластикой митрального и трикуспидального клапанов – 1 (2%), с коронарным шунтированием – 1 (2%). Операция Yasoub выполнена у одного пациента (2%). 17 пациентам выполнены операции без реконструкции и реимплантации корня аорты: операция Doty – 1 (2%); супракоронарное протезирование с суживанием синотубулярной зоны – 6 (12%), из них одному пациенту также выполнено коронарное шунтирование; пластика створок аортального клапана – 10 (20%), из них 3 (6%) пациентам выполнена пластика митрального и трикуспидального клапанов, 1 (2%) – коронарное шунтирование; 1 (2%) резекция субаортальной мембраны. Центральную пликацию створок провели 18 пациентам (36%). Летальных случаев за период в 30 дней не наблюдали.

Отдаленные результаты. В сроки от 2 до 10 лет изучены 43 (86%) пациента. Средний период наблюдения составил $4,8 \pm 2,9$ года. Оценка ожидаемой продолжительности жизни пациентов составила 93% по методу Kaplan–Meier. Среди пациентов наблюдали один летальный случай через 9 месяцев на фоне развившегося эндокардита. Мерцательная аритмия – 2 (4,6%), полная атриовентрикулярная блокада с постановкой постоянного электрокардиостимулятора – 2 (4,6%).

Результаты разделены на две группы: хорошие и удовлетворительные. К хорошим результатам отнесены случаи, когда у пациентов отсутствовали жалобы при выполнении умеренных и значительных физических нагрузок, не было прогрессирования недостаточности на аортальном клапане и значение пикового градиента не превышало 40 мм рт. ст., наблюдалось снижение показателей гипертрофии миокарда по расчетам индекса массы миокарда левого желудочка. К удовлетвори-

тельными результатам отнесены случаи с жалобами пациентов на утомляемость и одышку при выполнении значительных физических нагрузок, наличием систолического и/или диастолического шума в стандартных сердечных точках, прогрессированием значения пикового градиента от 40 до 50 мм рт. ст., прогрессированием аортальной недостаточности до 2-й степени.

В первую группу вошли 35 пациентов (81,4%). Средний срок наблюдения в этой группе составил $4,5 \pm 2,7$ года (от 2 до 10 лет). Жалоб на момент осмотра не предъявляли. По данным электрокардиографии, нарушения ритма и проводимости отсутствовали. У всех пациентов при эхокардиографическом исследовании регургитация на аортальном клапане не превышала 1-й степени. Пиковый градиент на аортальном клапане варьировал от 7 до 27 мм рт. ст. Отмечено снижение среднего индекса массы миокарда левого желудочка в данной группе – $175,4 \pm 37,7$ г/м², при среднем дооперационном показателе $226,1 \pm 44,5$ г/м².

Во вторую группу вошли 8 пациентов. Средний срок наблюдения составил $5,1 \pm 2,4$ года (от 2 до 9 лет). Среди жалоб у 3 пациентов выявлена одышка при умеренных физических нагрузках и у 1 – на чувство сердцебиения. По данным электрокардиографии зафиксирована мерцательная аритмия у 2 пациентов. По данным эхокардиографии, у двух пациентов пиковый градиент составил 40 и 47 мм рт. ст., обоим пациентам в возрасте 9 и 11 лет была выполнена комиссуротомия с результатом в 17 мм рт. ст. Срок наблюдения 13 и 9 лет соответственно. Средний индекс массы миокарда левого желудочка в данной группе составил $193,5 \pm 32,2$ г/м², при среднем дооперационном показателе $213,4 \pm 56,4$ г/м². У 3 пациентов отмечено нарастание аортальной недостаточности до 2-й степени со средним пиковым градиентом $18,2 \pm 2,1$ мм рт. ст.

Заключение. Реконструкции аортального клапана и восходящего отдела аорты с сохранением нативных створок аортального клапана имеют хорошие отдаленные результаты и могут быть рекомендованы в качестве хирургической коррекции врожденных и приобретенных пороков аортального клапана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ АОРТАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Набиев Г.В.¹, Начинкин В.В.², Титаренко А.Ю.¹

¹ Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский

² ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград

Цель исследования: изучить непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с заболеваниями грудной аорты (острое расслоение).

Материалы и методы. В Волгоградской области в период с начала 2015 г. по апрель 2021 г. было прооперировано 53 пациента с острым аортальным синдромом (расслоением аорты), из них 12 (22,6%) пациентов женского и 41 (77,3%) пациент мужского пола в возрасте от 32 до 75 лет (средний возраст 55,5 года). В данную исследуемую группу входили только пациенты с расслоением аорты типа А по Stanford. Все пациенты были взяты на операцию в срочном порядке – в первые 36 часов с момента поступления в стационар.

У 40 (75,5%) пациентов операции на дуге аорты, в том числе 17 (32%) случаев протезирования гемидуги, проводились в условиях глубокой гипотермии (до 18 °С) и циркуляторного ареста. Оперативное вмешательство изолированно на восходящей аорте проводилось лишь у 13 (24,5%) пациентов. В 5 (9,4%) случаях проведено эндопротезирование нисходящего отдела аорты по методике Frozen Elephant Trunk самораскрывающимся стент-графтом.

В 19 из 53 (35,8%) случаев потребовалось вмешательство на аортальном клапане (12 операций Бентала – Де Боно (из них 2 операции с пластикой митрального клапана), 6 операций Дэвида и 1 – биопротезирование АК). В 3 (5,6%) случаях операции были дополнены аортокоронарным шунтированием.

С целью защиты головного мозга использовалась билатеральная антеградная перфузия головного мозга, из расчета скорости перфузии (10–30 мл/кг/мин). Защита миокарда осуществлялась с использованием антеградной кровяной калиевой кардиopleгии с интервалом от 12 до 20 минут.

Результаты. Из 53 прооперированных нами пациентов уровень периоперационной летальности составил 28,3%, что соответствует средним показателям летальности в ведущих мировых клиниках (17,2 – 35%).

Анализ неблагоприятных исходов показал, что предикторами развития фатальных осложнений являются сочетанные вмешательства (более 3 процедур), что требует использования длительного искусственного кровообращения (более 180 минут) и глубокой гипотермии (менее 24 °С). 13 пациентам на догоспитальном этапе вследствие ошибочно установленного диагноза ОКС (острый коронарный синдром) проводилась тромболитическая терапия, что явилось причиной развития ДВС-синдрома и массивного кровотечения интраоперационно.

Выводы. Острый аортальный синдром является одним из самых опасных и трудно диагностируемых (ввиду отсутствия технической возможности) патологий в сердечно-сосудистой хирургии и требует проведения экстренного хирургического лечения. Частота развития ранних послеоперационных осложнений в виде острой сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения, мальперфузии висцеральных артерий и полиорганной недостаточности продолжает оставаться крайне высокой, обуславливая до 70% непосредственных причин летальных исходов.

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VIVO* СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОНА НАТРИЯ В КОЖЕ ЖИВОТНОГО ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ СПОСОБЕ ВВЕДЕНИЯ

Кузнецова Е.Г.¹, Курылева О.М.¹, Саломатина Л.А.¹, Курсаков С.В.², Гоникова З.З.¹, Севастьянов В.И.^{1, 2}

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

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва

Введение. Одним из преимуществ применения трансдермальной системы доставки (ТСД) считается прекращение действия препарата сразу после открепления лекарственной формы. До настоящего времени в научных публикациях нет сведений о содержании остаточного количества биологически активного вещества (БАВ) в коже, которое может оказывать пролонгирующее терапевтическое действие после удаления ТСД.

Целью данной работы было проведение исследований *in vivo* содержания биологически активного вещества аминодигидрофталазиндион натрия в коже кролика после аппликации трансдермальной системы доставки.

Материалы и методы. Использовали аминодигидрофталазиндион натрия в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения (Галавит®, ООО «СЭЛВИМ»). Лабораторные образцы эмульсионной ТСД содержали 20 мг биологически активного вещества. Эксперименты проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг. Время аппликации ТСД – 24 часа. Кожный лоскут растворяли в фосфатном буфере (рН 7,4) с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), папаина и ацетилцистеина. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Agilent 1200, колонка Mediterranean Sea 18 25 × 0,46 см, 5 мкм) определяли концентрацию БАВ в коже животных в изократическом режиме при длине волны 221 нм. Термостатирование колонки при 25 °С. Подвижная фаза: ацетонитрил: 0,015% раствор (об.) трифторуксусной кислоты, рН = 2,5 (15:85). Скорость потока 0,8 мл/мин. Время удерживания 11,7 мин. Нижний предел количественного определения 50,0 нг/мл.

Результаты. Содержание активного вещества в коже измеряли в течение 3 недель: сразу после удаления ТСД уровень аминодигидрофталазиндиона натрия в образце коже составлял 0,70% – 2,54% от начального количества в лекарственной форме; через 1 и 2 недели – от 0,01% до 0,12% и от 0,007% до 0,011% соответственно. Через 3 недели количество активного вещества в коже снизилось до уровня нижнего предела чувствительности используемого аналитического метода.

Заключение. При проведении доклинических исследований трансдермальных систем доставки для адекватной оценки срока их терапевтического действия необходимо учитывать возможное накопление лекарственного вещества в слоях кожи.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ В АСПЕКТЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ВЕН

Калинин Р.Е.¹, Сучков И.А.¹, Карпов В.В.², Егоров А.А.^{1, 2}, Карпов Д.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Рязань

² ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань

Одной из основных проблем сосудистой хирургии остается проблема выбора материала для реконструкции. Использование аутовены является «золотым стандартом». Но при отсутствии или невозможности использования этого материала возникают серьезные трудности: согласно литературным данным, до 60% случаев. Не всегда в качестве альтернативы возможно использовать синтетический протез. При наличии гнойно-воспалительного процесса в зоне сосудистого протеза решений практически нет. Сегодня неудовлетворительные результаты использования таких материалов диктуют необходимость выбора подходящего графта.

Использование аллографтов в случаях инфекционных осложнений, отсутствия пригодной аутовены, повторных реконструкций, при наличии трофических язв и некрозов может быть методом выбора. В зарубежной медицинской литературе такие сообщения встречаются нередко. Графты влажного хранения встречаются в работах отечественных авторов.

13 декабря 2018 года на территории ГБУ РО «ОКБ» (г. Рязань) с участием специалистов ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнена первая мультивисцеральная эксплантация органов у посмертного донора в Рязанской области после констатации смерти головного мозга. Была открыта программа посмертного донорства органов на территории Рязанской области. 21 сентября 2019 года впервые в Рязанской области выполнена трансплантация бедренной артерии – открыта программа трансплантации тканей.

По 1 июня 2021 года выполнено 28 трансплантаций магистральных артерий и вен, в трех случаях – при формировании постоянного сосудистого доступа для программного гемодиализа, в 3 случаях – в аорто-бедренной позиции. У 15 пациентов выполнена реконструкция бедренно-подколенного сегмента. Протезирование подколенной артерии выполнено в 2 случаях при тромбированных аневризмах. Протезирование бедренной артерии по поводу ложной аневризмы выполнено у 2 пациентов.

В одном случае применялся гибридный подход использования аллоартерии – сочетание открытой и эндоваскулярной хирургии, бедренно-подколенное протезирование гомографтом и рентген-эндоваскулярная дилатация подколенной артерии.

В послеоперационном периоде не было реакции отторжения трансплантата, в одном случае при протезировании плечевой артерии на первые сутки произошел тромбоз графта, выполнена тромбэктомия, восстановлен магистральный кровоток. В одном случае при репротезировании в аорто-бедренной позиции на 32-е сутки аррозивное фатальное кровотечение из дистального анастомоза. В остальных случаях тромбозов и других осложнений не отмечено.

Наш опыт применения аллографтов в хирургии магистральных артерий конечностей показывает, что их использование может быть эффективным методом реконструкции при отсутствии подходящей аутовены и невозможности использования синтетического протеза, но, очевидно, необходимо дальнейшее глубокое изучение этой актуальной проблемы.

ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СРОКИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ

Мелихова М.А., Хайбулина Н.А.

Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Волжский

Введение. ИБС и другие заболевания сердечно-сосудистой системы чаще поражают пожилых пациентов, имеющих сопутствующую патологию, требующую коррекции плана лечения. Среди таких заболеваний – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Цель исследования. Определить влияние острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений на длительность предоперационной подготовки пациентов, нуждающихся в хирургической реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы. Изучены амбулаторные карты и истории болезни пациентов кардиологического профиля за период с 19 мая 2020 г. по 11 мая 2021 г. Диагностическая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнена 273 пациентам, среди них 166 мужчин (60,8%) и 107 женщин (29,2%). Подавляющее количество пациентов – старше 60 лет (65,6%). Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ различной тяжести и локализации выявлены у 151 пациента (55,3%).

Результаты. Эндоскопическое исследование показало преобладание эрозивных поражений в 38,8% (106 человек), преимущественно слизистой оболочки желудка – 32,6% (89 человек), поражение слизистой ДПК наблюдалось всего в 6,2% (17 пациентов). Сочетанная локализация (эрозии желудка и ДПК) оказалась крайне редкой: 3,2% (9 случаев). Язвенные дефекты выявлены у 5,1% (14 человек) в равных количествах с поражением желудка и ДПК. Характерно, что такое же количество пациентов – 5,1% (14 человек) на момент осмотра имели рубцовые изменения в луковице ДПК. Эрозивный эзофагит различной степени тяжести диагностирован у 7,7% (14 пациентов). Хирургическое лечение и эндоваскулярные вмешательства 12 пациентам были отсрочены. Стентирование и ТЛБАП у 7 пациентов выполнено в среднем на 30,3 дня позже. Коронароангиография перенесена в связи с обнаружением у 3 пациентов язв желудка и ДПК в среднем на 18,3 дня. Подготовка к имплантации кардиостимулятора увеличилась на 10 дней у пациентки с эрозивным поражением желудка. Для подготовки к РЧА пациентки с эрозиями желудка и язвой ДПК потребовалось 30 дней.

Выводы. Учитывая распространенность (55,3%) и длительность терапии эрозивноязвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (в среднем 23 дня) и необходимость в срочных эндоваскулярных вмешательствах, ЭГДС должна быть в плане диспансерного наблюдения больных кардиологического профиля.

BIOACTIVE HYDROGELS STRATEGIES FOR TISSUE REGENERATION

Ki Dong Park

Department of Molecular Science and Technology, Ajou University, Suwon, Republic of Korea

Reactive oxygen and nitrogen species (RONS) are generated in cellular metabolism and have been indicated as critical modulators for various therapeutic applications, such as treatment of vascular disorders, wound healing, and cancer treatment. However, the short half-life and «double-edged sword» functions of RONS in living systems are great challenges to its clinical applications. Therefore, the development of efficient carriers to deliver RONS at physiological conditions to the targeted sites is highly desirable. Recently, injectable hydrogels have been widely used as bioactive materials for tissue regeneration, owing to their extracellular matrix mimicking properties and minimally invasive surgical procedures. These injectable hydrogels offer significant advantages, such as the tunable mechanical properties for various tissue repair, regeneration, controlled and local delivery of therapeutic agents and the possibility to monitor or stimulate biological events. In our lab, we developed injectable gelatin hydrogels that can control RONS (H_2O_2 , NO) release for a wide range of possible applications, including wound healing, vascular disorders, anti-infection. In our approach, phenol moieties were conjugated onto the gelatin backbone to enable crosslinking of them for hydrogel formation via enzymatic crosslinking reaction of horseradish peroxidase (HRP). The gelation time, mechanical properties, and degradation of hydrogels were easily controlled by varying concentrations of HRP and H_2O_2 . *In vitro* release studies demonstrated that the release behavior of H_2O_2 and NO from the hydrogel matrices can be precisely controlled in a wide range of concentrations (from nano- to micromol). The hydrogels with optimal conditions enhanced the cellular activities of endothelial cells (proliferation, migration, and tube formation), facilitated neovascularization or inhibited the bacterial growth. Our results suggest that RONS-releasing gelatin hydrogels can be utilized as advanced materials for tissue regenerative medicine and 3D bioprinting applications.

Acknowledgement: *This study was supported by a grant from Priority Research Centers Program (2019R1A6A1A11051471) funded by the National Research Foundation of Korea (NRF) and the Korea Medical Device Development Fund grant funded by the Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (Project Number: 202012A01).*

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

- Абрамова Э.П. 87
 Агапова О.И. 123, 126, 127
 Агапов И.И. 123, 126, 127
 Акопов Г.А. 27, 31, 155
 Аксёнов А.В. 17
 Аксёнова К.Е. 17
 Алферов С.В. 99
 Амирханова И.А. 12, 149
 Ананьев А.Н. 96
 Андрианова Н.В. 110
 Антонова Л.В. 116, 125, 128
 Артюхина Л.Ю. 86, 91, 107
 Ахтямов Р.Р. 16
 Бабенко В.А. 134
 Багдасарян А.Р. 105
 Баранова Н.В. 122
 Барбараш Л.С. 128, 130, 131, 132
 Барбухатти К.О. 33
 Бардина П.С. 136
 Бардовский И.А. 76
 Басок Ю.Б. 118, 120, 121
 Беков М.Т. 58
 Белов В.Ю. 120
 Березко Д.Ю. 90
 Биганяков И.И. 101
 Бижиев Ш.Ю. 100, 103
 Боброва М.М. 123, 126, 127
 Богданов В.С. 97, 98, 105
 Болдырев А.Р. 65
 Бондаренко Д.М. 155
 Борисенко Д.В. 130
 Боровик В.В. 73, 148
 Боронова В.В. 25, 28, 31, 34, 35
 Букирь В.В. 16
 Буланова Е.А. 119
 Буненков Н.С. 57
 Бучнев А.С. 113, 114
 Ванин А.Е. 96
 Варибрус С.А. 20, 151
 Васенин С.А. 75, 90
 Василенко М.Н. 81
 Ватазин А.В. 89
 Вахитов К.М. 99
 Вахрушев И.В. 119
 Великанова М.Г. 87
 Великий Д.А. 48, 58
 Викторова Е.В. 144
 Виноградова Т.И. 124
 Виноградов В.Е. 86
 Винокуров А.Ю. 99
 Вишнякова П.А. 139, 140
 Владимиров П.А. 99
 Войтко Т.А. 54
 Восканов М.А. 65, 66, 68
 Гадаборшев Д.М. 100, 103
 Галеев Р.Х. 100
 Галеев Ш.Р. 11, 100, 102, 103
 Гасымова С.Ш. 16
 Герасимова О.А. 70, 72, 148
 Гичкун О.Е. 46, 47, 48, 58, 64
 Глушкова Т.В. 131, 132
 Говорова Т.Н. 155
 Головинский С.В. 54, 56
 Голубова Т.С. 20, 151
 Гольц А.М. 24, 42, 43
 Гоникова З.З. 158
 Гончарова А.Ю. 37, 38
 Горбанев И.В. 115
 Горбунков С.Д. 57
 Гордеев М.Л. 40, 147
 Гордей Е.В. 78
 Горелова А.А. 124
 Горелов А.И. 124
 Готье С.В. 6, 8, 10, 24, 52, 53, 57, 65, 66, 68, 146
 Гранов Д.А. 70, 71, 72, 73, 148
 Гребенник В.К. 40
 Гривачевский С.А. 54
 Григорьев А.М. 118, 120, 121
 Гриневич В.Ю. 141, 142
 Губина Д.В. 89
 Губко А.А. 94
 Гулиев Б.Г. 99
 Гурьева В.М. 89
 Давыдова Т.О. 151
 Дайнеко В.С. 96
 Дедюля Н.И. 141, 142
 Демко И.В. 150
 Денисов В.К. 20, 151
 Джанбеков Т.А. 65, 66
 Дзядзько А.М. 142
 Доронин Д.В. 29, 30
 Дробышев А.А. 113, 114
 Дроздов П.А. 104, 109
 Дуденкова В.В. 136
 Духина Г.А. 121
 Дымков И.Н. 95
 Евтушенко А.В. 130
 Егоров А.А. 159
 Егорова Е.Т. 105
 Елагин В.В. 136
 Ельчанинов А.В. 137, 138, 139, 140
 Епремян А.С. 27, 28, 35
 Ермолаев П.А. 50
 Ерохов В.В. 54
 Ефимов А.Е. 123, 126, 127
 Ефимов Д.Ю. 81
 Жариков А.А. 84, 97, 98
 Жарков Д.А. 87
 Жеребцов Ф.К. 148
 Жуйков В.Н. 70, 71, 72, 73
 Журавель О.С. 104, 109
 Загайнова Е.В. 136
 Загайнов В.Е. 75, 90, 136
 Загитов А.Р. 12, 15, 74, 101, 149
 Закирьянов А.Р. 24, 42, 43
 Захаревич В.М. 24, 28, 31, 42, 43
 Захаревич Н.Ю. 43
 Захарова О.В. 20, 151
 Захаров В.В. 20, 151
 Зацепин Т.С. 139
 Золотова Е.Н. 25, 26, 34
 Зорова Л.Д. 110
 Зоров Д.Б. 110
 Зубенко С.И. 60, 62
 Иванова Е.С. 86, 91
 Иванов А.И. 11
 Иванов А.С. 155
 Иванов Д.С. 24, 42, 43
 Иванов И.И. 15, 74
 Иголкина Л.А. 143
 Изотов Д.А. 36, 37
 Исаев Т.К. 94
 Иткин Г.П. 112, 113, 114
 Калачик О.В. 85, 93
 Калинин Р.Е. 159
 Канаев Е.И. 76, 77
 Кантимеров Д.Ф. 94
 Каралкин П.А. 119
 Карлов К.А. 99
 Карпенко М.А. 40, 147
 Карпицкий А.С. 18, 19, 88
 Карпов В.В. 159
 Карпов Д.В. 159
 Карташев А.А. 97, 98
 Каткова Н.Ю. 90
 Качанова Ю.А. 44, 45
 Качук М.В. 54, 56
 Кашина А.В. 136
 Каширина А.С. 136
 Кван В.С. 44, 45
 Кириллова А.Д. 120, 121
 Кирковский Л.В. 80, 81
 Кирсанова Л.А. 118, 121
 Кирьяков К.С. 24, 42, 43
 Кислицин Д.П. 16
 Клышников К.Ю. 130, 131
 Козлов А.В. 73
 Колодина М.В. 33
 Колоскова Н.Н. 24, 27, 28, 31, 37, 38, 44, 45, 46, 47, 48
 Колсанов А.В. 76
 Комарова И.Б. 67
 Комисаренко Э.Э. 20
 Корженевский А.А. 12, 149
 Корнева К.Г. 90
 Корнилова И.А. 136
 Корнилов М.Н. 12, 13, 14, 15, 74, 149
 Коротких А.А. 87
 Коротков О.С. 79
 Коротков С.В. 78, 79, 81, 142
 Космачева Е.Д. 33
 Костюнин А.Е. 132
 Котенко О.Н. 86, 107
 Котов Е.В. 54
 Кривенко С.И. 141, 142
 Кривкина Е.О. 128
 Круглый Л.Б. 36, 38
 Крутицкий С.С. 130
 Крюков Э.Р. 136
 Кудрявцева Ю.А. 130
 Кузнецова Е.Г. 158
 Кузьмин Д.О. 96
 Кукош В.М. 90
 Кулешов А.П. 112, 113, 114
 Куликов П.А. 95

- Курабекова Р.М. 46, 47, 64
 Курбангулов И.Р. 97
 Курсаков С.В. 158
 Курылева О.М. 158
 Кутенков А.А. 96
 Кутихин А.Г. 132
 Кучин Д.М. 90, 136
 Лавринюк Е.П. 88
 Лавринюк Р.П. 18, 19, 88
 Лажко А.Э. 120
 Латыпов Р.А. 52, 53, 146
 Лебедев Е.В. 57
 Леонов Г.Е. 119
 Леушина Е.А. 21
 Липатов К.С. 90
 Логинов И.В. 40
 Лохонина А.В. 138
 Лубенников А.Е. 94
 Лупатов А.Ю. 118, 133
 Лялюев А.М. 11
 Майстренко Д.Н. 73
 Макарова Л.В. 47
 Макеев Д.А. 104, 109
 Маленко В.С. 44, 45
 Маричев А.О. 40
 Маркова В.Е. 132
 Марченко А.В. 48
 Марченко Н.В. 148
 Матвеева В.Г. 129
 Матвеев С.А. 87
 Мелихова М.А. 160
 Мещеряков С.В. 64, 65, 66
 Мидибер К.Ю. 140
 Милосердов И.А. 84, 97, 98, 105
 Минина М.Г. 32, 109
 Миронков Б.Л. 36, 37, 38
 Миронов А.А. 76, 77, 154
 Миронов А.В. 125
 Миронов В.А. 119
 Митиш В.А. 43
 Митьковская Н.П. 93
 Можейко Н.П. 46, 47, 48
 Моисеенко А.В. 70, 71, 72, 73
 Монахов А.Р. 60, 62, 65, 66, 67, 68
 Моносова К.И. 147
 Морозов Н.Е. 40
 Муминова К.Т. 140
 Муравьев А.Н. 124
 Муртазалиева М.С. 90
 Мусин И.Р. 12, 15, 74, 101, 149
 Мухаметова Р.Р. 12, 101, 149
 Мякотных М.Н. 76, 77, 154
 Набиев Г.В. 157
 Назарова Е.А. 141, 142
 Нарбин А.В. 85
 Начинкин В.В. 157
 Нащекина Ю.А. 124
 Нежурина Е.К. 119
 Немец Е.А. 120, 121, 122
 Нестеренко И.В. 104, 109
 Никогосова А.Д. 62
 Николаев А.Ю. 11, 102
 Николаев Г.В. 40, 147
 Никольская И.Г. 89
 Никулин А.В. 53
 Нойкин В.А. 17
 Нуриахметов Р.Р. 12, 13, 14, 15, 74, 101, 149
 Оводок А.Е. 142
 Овчаренко Е.А. 130, 131, 132
 Олешкино Г.А. 46
 Олешкевич Д.О. 52, 53, 57, 121, 146
 Олешкевич С.Ю. 67, 68
 Онищенко Е.В. 20, 151
 Орлова Н.В. 124
 Осипова Ю.А. 143
 Павлов В.С. 48
 Папинен А.В. 16
 Парабина Е.В. 154
 Паузина О.А. 90
 Пашкова И.Е. 64, 66, 67, 68
 Пашков И.В. 52, 53, 57, 58, 146
 Певзнер И.Б. 110
 Перлин Д.В. 95
 Петровская Е.Г. 141, 142
 Петряев М.А. 97, 98
 Пец В.А. 66
 Печатникова Н.Л. 68
 Платонова С.А. 144
 Плотников Е.Ю. 110, 134
 Погадаев В.В. 15, 74
 Поздняков О.А. 24, 42, 43
 Поз Я.Л. 108
 Поликарпов А.А. 70, 71, 72, 73
 Полтавец А.С. 139, 140
 Пономарева А.С. 122
 Попков В.А. 110
 Попова Я.Н. 151
 Попцов В.Н. 24, 25, 26, 27, 28, 31, 34, 35, 42, 53
 Порханов В.А. 33
 Порхунова О.Ю. 87
 Потапова А.А. 140
 Примакова Е.А. 141, 142
 Прокопенко Е.И. 89
 Прохоров А.В. 115
 Прохоров Р.С. 87
 Пустовойтов А.В. 150
 Пчельников В.В. 28, 31, 35
 Пьянкина О.В. 16
 Ракипов И.Г. 101
 Резвова М.А. 131
 Резник О.Н. 96
 Романова И.А. 141, 142
 Романченко С.С. 16
 Россоловский А.Н. 87
 Руденко Э.В. 78
 Руммо О.О. 54, 56, 78, 79, 80, 81, 142
 Рыжова Н.К. 90
 Рябова Е.Н. 75, 90
 Рядовой И.Г. 36
 Савченкова Е.А. 143
 Савченкова И.П. 143, 144
 Садовников С.В. 84, 97, 98
 Садовский Д.Н. 56, 80
 Сазонова Ю.В. 40, 147
 Сайдулаев Д.А. 84, 97, 98, 105
 Сайфуллина Н.Н. 38
 Салимгареев И.З. 15, 74
 Саломатина Л.А. 158
 Сапожников А.Д. 11, 102
 Сарыглар Р.Ю. 133
 Сафонова Л.А. 123, 126, 127
 Сахарчук Л.В. 87
 Саховский С.А. 36, 37, 38
 Севастьянов В.И. 118, 120, 121, 122, 158
 Семаш К.О. 65
 Семенова Е.В. 99
 Сибякина А.А. 25, 26, 34
 Силачев Д.Н. 110
 Силина О.В. 67, 68
 Симоненко М.А. 40, 147
 Ситникова М.Ю. 147
 Скалецкая Г.Н. 135
 Скалецкий Н.Н. 135
 Скворцов А.Е. 96
 Скокова А.И. 25, 26, 27, 28, 31, 34, 35
 Скоробогатов М.М. 16
 Смоленский А.З. 49
 Смольникова В.В. 141, 142
 Смолякова М.В. 93
 Спирина Е.А. 25, 26, 27, 28, 31, 34, 35
 Ставенчук Т.В. 33
 Старикова Т.В. 22
 Стасев А.Н. 130
 Степанов С.С. 40
 Стефанов С.А. 16
 Столяревич Е.С. 86, 91, 107
 Строков А.Г. 108
 Суворов В.А. 11
 Супильников А.А. 22
 Сургученко В.А. 120
 Сухачев А.А. 24, 42, 43
 Сучков И.А. 159
 Сыманович А.А. 142
 Сырбу А.И. 112
 Сыркина А.В. 67
 Тайлер К.Г. 102
 Таразов П.Г. 73
 Тенчурина Э.А. 32
 Тилеубергенов И.И. 70, 71, 72, 73
 Титаренко А.Ю. 157
 Титов Д.А. 107
 Трушель Н.А. 79
 Трушкин Р.Н. 94
 Улыбышева А.А. 48
 Умрик Д.В. 60, 62
 Урусов Д.А. 16
 Утьманова И.В. 150
 Фатхудинов Т.Х. 138, 139, 140
 Федорук А.М. 78, 80
 Федорук Д.А. 80
 Федотов П.А. 40, 147
 Федулова К.С. 134
 Фомичев А.В. 29, 30, 31
 Фролова Н.Ф. 107
 Хайбулина Н.А. 160
 Халивопуло И.К. 130
 Халилулин Т.А. 24, 42, 43
 Ханова М.Ю. 116, 129
 Харитонов Б.И. 76
 Хатуцкий В.М. 28, 31, 35
 Хесуани Ю.Д. 119

- Хизроев Х.М. 65, 66
Ходжаева З.С. 140
Холоденко И.В. 118, 133
Холоденко Р.В. 118, 133
Хомяков С.М. 6, 8, 10
Храмых Т.П. 50
Цветкова А.В. 119
Цирульникова О.М. 52, 53, 58, 60, 62, 64, 66, 67, 68, 102, 146
Чеклецова Е.В. 67
Чернявский А.М. 29, 30
Черняков И.С. 99
Шабунин А.В. 104, 109
Шагова Н.В. 144
Шамрук В.В. 80, 81, 142
Шамхалов Ш.Н. 95
Шаповал С.В. 73
Шарапченко С.О. 48, 58
Шарипов Ш.З. 54, 56
Шарифова Р.А. 22
Шевченко А.О. 38, 44, 45, 46, 47, 48
- Шевченко О.П. 46, 47, 48, 58, 64
Шералиев А.Р. 70, 71, 72, 73
Шестеро Е.В. 89
Шестюк А.М. 18, 19, 88
Шигаев Е.Ф. 52, 53, 57, 58, 146
Штурич И.П. 79, 81, 142
Шульгин Р.Е. 100, 103
Щеглов Н.Е. 94
Щерба А.Е. 54, 79, 80, 81, 142
Щульгин Р.Е. 102
Юдина О.А. 49
Юдинцева Н.М. 124
Юрковский В.В. 18, 19, 88
Яблонский П.К. 124
Яковлева В.Б. 52, 53, 146
Янушевская Е.А. 141
Яремин Б.И. 22
Ярыгин К.Н. 118, 119, 133
Абураһма К. 55
Аvsar M. 55
Bobylev D. 55
- Carlens J. 55
Floethmann K. 55
Franz M. 55
Hansen G. 55
Hansmann G. 55
Haverich A. 55
Horke A. 55
Iablonskii P. 55
Ius F. 55
Jack T. 55
Ki Dong Park 161
Koeditz H. 55
Kuehn C. 55
Mueller J. 55
Niehaus A. 55
Optenhoefel J. 55
Salman J. 55
Schwerk N. 55
Tudorache I. 55
Warnecke G. 55

Подписано к печати 25.08.21. Формат бумаги 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Усл. печ. листов 20,5. 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>

Заказ № 30397

