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»

IX ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
Под редакцией академика РАН С.В. Готье

17-19 сентября 2018 г.

Москва

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ СЪЕЗДА

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ

Скворцова В.И. - Министр здравоохранения Российской Федерации

Готье С.В. – директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр трансплантологии и искусственных органов

имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, председатель Российского

трансплантологического общества

ЧЛЕНЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Яковлева Т.В. (Москва) Глыбочко П.В. (Москва)

Салагай О.О. (Москва) Гранов Д.А. (Санкт-Петербург) Габбасова Л.А. (Москва) Климушева Н.Ф. (Екатеринбург)

Байбарина Е.Н. (Москва) Минина М.Г. (Москва) Камкин Е.Г. (Москва) Перлин Д.В. (Волгоград)

Коробко И.В. (Москва) Чернявский А.М. (Новосибирск

Семенова Т.В. (Москва) Шевченко О.П. (Москва)

Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург)) Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ СЪЕЗДА

Готье С.В. Попцов В.Н.

Агапов И.И.Севастьянов В.И.Захаревич В.М.Стаханова Е.А.Ильинский И.М.Строков А.Г.

Иткин Г.П. Цирульникова О.М. Милосердов И.А. Шевченко А.О. Миронков Б.Л. Шевченко О.П.

Монахов А.Р.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

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

г. Москва, ул. Щукинская, д. 1 Телефон 8 (499) 193-87-62 www.transpl.ru transplantology@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ	5	
2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА, ЛЕГКИХ	27	
3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ	61	
4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ	93	
5. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ, ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	125	
6. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	137	
7. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ	175	
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ		

1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ

АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ НАЦИОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕНТРОВ В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

Стаханова Е.А.1, Великий Д.А.1, Шевченко О.П.1,2

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

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

- проведение анализа тематик государственного задания на выполнение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИОКР) подведомственным Минздраву России учреждениям по компетенции НМИЦ;
- определение актуальных направлений исследований и разработок по компетенции НМИЦ;
- анализ результатов исследований и разработок по профильному направлению НМИЦ, выполненных в рамках государственного задания;
- проведение анализа тематик научных исследований, предлагаемых учреждениями, подведомственными Минздраву России, для выполнения на внебюджетные средства, и подлежащих согласованию с Минздравом России на предмет отсутствия дублирования НИОКР, выполняемых в рамках государственного задания, и их аналитический учет с позиций охвата актуальных тематик исследований и разработок по компетенции НМИЦ.

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

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

И третьим направлением является научно-методическое руководство в определении тематик квалификационных работ на соискание ученых степеней. Реализация указанной функции предполагает проведение координации тематик квалификационных работ на соискание ученых степеней по профилю НМИЦ в учреждениях, подведомственных Минздраву России, в соответствии с перечнем актуальных направлений исследований и разработок (включая взаимодействие с учеными советами учреждений и диссертационными советами при учреждениях).

В рамках исполнения функции НМИЦ по основным направлениям деятельности в области исследований и разработок НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова сформирован перечень актуаль-

ных направлений исследований и разработок по профилю «трансплантация», включающий следующее:

- 1. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации сердца.
- 2. Повышение эффективности трансплантации легких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей.
- 3. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации органов детям.
- 4. Совершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию реципиента.
- Технологии оптимизации и клинические аспекты прижизненного донорства органов и фрагментов органов.
- 6. Технологии сохранения донорских органов для трансплантации.
- 7. Исследования и разработки в области создания искусственных органов: систем вспомогательного кровообращения.
- 8. Биомедицинские клеточные и бесклеточные продукты для стимуляции регенерационных процессов в поврежденных органах и тканях.
- 9. Персонализированные тканеинженерные медицинские продукты для замещения функций поврежденных или утраченных органов и тканевых структур.
- 10. Микро и/или наноструктурированные, композитные, полимерные, биополимерные материалы и тканеспецифические матриксы для тканевой инженерии и регенеративной медицины.
- 11. Микро- и наноразмерные системы доставки для клеточной, лекарственной, молекулярной и генной терапии.
- 12. Технологии трехмерного биоимиджинга для мультифакторного анализа наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей.

Анализ тематик государственного задания на выполнение научно-исследовательских работ учреждений, подведомственных Минздраву России, на соответствие сформированному перечню актуальных направлений исследований и разработок установил, что по профилю «трансплантация» выполняется 48 тем: прикладные исследования (41 тема) в 20 научных учреждениях и 12 в высших учебных заведениях; фундаментальные исследования (7 тем) – в 3 научных учреждениях.

Перечень актуальных направлений исследований и разработок по профилю «трансплантация», не охваченных тематиками государственных заданий, включает:

- 1. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации поджелудочной железы.
- 2. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности сочетанной трансплантации органов при лечении тяжелых хронических заболеваний.
- 3. Клиническая эффективность систем вспомогательного кровообращения при сердечной недостаточности и в качестве «моста» к трансплантации сердца.
- 4. Оптимизация и повышение эффективности модели донорства органов.
- 5. Методы диагностики заболеваний с использованием анализа трехмерных наноструктур клеток и тканей.

Результатом организационно-методической деятельности национальных медицинских исследовательских центров в области исследований и разработок должно стать развитие медицинской науки, направленное на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих на основе трансфера инновационных технологий в практическое здравоохранение сохранение и укрепление здоровья населения.

АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕНТРОВ В ОБЛАСТИ ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Великий Д.А.

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

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

- организация оказания медицинской помощи по профилям;
- лекарственное обеспечение и регулирование обращения медицинских изделий;
- анализ и стратегическое развитие здравоохранения по профилям;
- подготовка медицинских кадров;
- исследования и разработки.

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

- 1) разработку и реализацию профильных образовательных программ ординатуры, аспирантуры, повышения квалификации и профессиональной переподготовки;
- 2) методическое сопровождение профильных кафедр образовательных организаций, повышение квалификации профессорско-преподавательского состава.

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

- 1) определение необходимых объемов подготовки профильных специалистов, в том числе выявление межрегиональных дисбалансов специалистов и предложение/согласование объемов целевой подготовки специалистов в субъектах РФ;
- 2) формирование стандартов профессиональной деятельности, в том числе участие в разработке профессиональных стандартов и экспертизу разработанных стандартов, а также участие в аккредитации специалистов.

Одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в области подготовки медицинских кадров, является определение ведущих педагогических работников в федеральных округах РФ и повышение квалификации профессорско-преподавательского состава. Это связано с отличительной особенностью подготовки медицинских кадров в области трансплантологии, которая заключается в обязательном требовании к наличию квалификации по результатам дополнительного профессионального образования, которое дает право на осуществление определенной профессиональной деятельности и(или) выполнение конкретных трудовых функций по профилю оказания медицинской помощи «трансплантация». В соответствии с правилами организации деятельности отделения хирургического профиля, осуществляющего трансплантацию органов и(или) тканей, установленными приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 октября 2012 г. № 567н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», на должность врача отделения трансплантации назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом

Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 7 июля 2009 г. № 415н, по одной из следующих специальностей: «хирургия», «детская хирургия», «сердечно-сосудистая хирургия», «торакальная хирургия», «урология», «детская урология-андрология», а также прошедший дополнительную подготовку по вопросам трансплантации органов и(или) тканей человека. На должность врача отделения координации донорства назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 7 июля 2009 г. № 415н, по специальности «хирургия» и прошедший дополнительную подготовку по вопросам изъятия, хранения и транспортировки органов и(или) тканей человека для трансплантации.

Базовые знания по клинической трансплантологии, проблемам органного донорства и применению искусственных органов обучающиеся получают в результате освоения дисциплины «Основы трансплантологии и искусственных органов» в рамках программы высшего образования по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело» на профильных кафедрах (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) и ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России), а также на кафедрах нефрологии, урологии и хирургии других высших учебных заведений.

Результатом организационно-методической деятельности национальных медицинских исследовательских центров в области подготовки медицинских кадров должна стать подготовка высококвалифицированных специалистов здравоохранения, совершенствование системы дополнительного профессионального образования медицинских и фармацевтических работников, интеграция инновационных образовательных технологий в медицинское и фармацевтическое образование для обеспечения качества и доступности медицинской помощи вне зависимости от места ее оказания.

Определение ведущих педагогических работников в области трансплантологии в федеральных округах РФ и повышение квалификации профессорско-преподавательского состава должны способствовать развитию системы дополнительного профессионального образования в трансплантологических центрах и образовательных учреждениях РФ для подготовки квалифицированных кадров по профилю оказания медицинской помощи «трансплантация».

РАЗРАБОТКА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ ПО ПРОФИЛЮ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ»

Великий Д.А.1, Шевченко О.П.1,2

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Увеличение потребности в обучении специалистов по профилю медицинской помощи «трансплантация» обусловлено развитием оказания трансплантологической помощи в стране. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 567н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», а также в связи с отсутствием отдельной специальности по трансплантологии допуск к осуществлению медицинской деятельности по профилю «трансплантация» имеют только специалисты, прошедшие дополнительную подготовку по вопросам трансплантации органов и(или) тканей человека.

Подготовка специалистов осуществляется в рамках образовательных программ на различных циклах повышения квалификации, среди которых основными являются: «Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов»; «Донорство в клинической трансплантологии»; «Клиническая трансплантация печени»; «Клиническая трансплантация печени»; «Клиническая трансплантация почки»; «Клиническая трансплантация сердца»; «Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия»; «Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов» и др.

При этом на сегодняшний день отсутствует утвержденная примерная дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по профилю оказания медицинской помощи «трансплантация», объединяющая все направления подготовки.

В связи с потребностью в создании такой образовательной программы сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была разработана примерная дополнительная профессиональная программа повышения квалификации, направленная на совершенствование имеющихся и получение новых знаний и компетенций, необходимых для профессиональной деятельности и повышения профессионального уровня врачей, оказывающих медицинскую помощь по всем направлениям профиля «Трансплантация».

Реализация разработанной Программы направлена на удовлетворение образовательных и профессиональных потребностей, обеспечение соответствия квалификации врачей меняющимся условиям профессиональной деятельности и социальной среды, совершенствование компетенций, необходимых для профессиональной деятельности и повышения профессионального уровня в рамках имеющейся квалификации по профилю оказания медицинской помощи «трансплантация».

Программа содержит следующие структурные компоненты: общие положения реализации Программы, планируемые результаты обучения, учебный план, рабочие программы учебных дисциплин (модулей), организационно-педагогические условия реализации Программы и сведения о реализации Программы в форме стажировки.

Содержание Программы построено в соответствии с модульным принципом, где учебными модулями являются рабочие программы «Фундаментальные дисциплины», «Специальные дисциплины», «Смежные дисциплины». При этом содержание рабочей программы учебного модуля

«Специальные дисциплины» зависит от направления Программы подготовки и специальности обучающегося.

Планируемые результаты обучения направлены на совершенствование профессиональных компетенций врачей, оказывающих медицинскую помощь по профилю «трансплантация», их профессиональных знаний, умений, навыков.

Учебный план определяет состав изучаемых дисциплин с указанием их трудоемкости, объема, последовательности и сроков изучения, устанавливает формы организации учебного процесса и их соотношение (лекции, семинарские и практические занятия), конкретизирует формы контроля знаний и умений обучающихся.

Таким образом, разработанная примерная дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по профилю оказания медицинской помощи «трансплантация» может являться основой для подготовки и реализации программ повышения квалификации повсем направлениям профиля.

ОЦЕНКА НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ОПЫТУ ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМ. АК. В.И. ШУМАКОВА МИНЗДРАВА РОССИИ. «ВОТ УЖ ДЕЙСТВИТЕЛЬНО: ВСЕ ОТНОСИТЕЛЬНО...»

Стаханова Е.А.¹, Улыбышева А.А.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

В последние годы при составлении различных рейтингов в качестве инструмента оценки эффективности научно-исследовательской деятельности ученых, научных и образовательных учреждений наряду с экспертной оценкой (качественный подход) используют разнообразные наукометрические показатели (количественный подход): число публикаций, число цитирований, индекс Хирша (h-индекс), импакт-фактор журнала.

Наиболее известные и авторитетные зарубежные базы данных Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), а также отечественный ресурс – Российский индекс научного цитирования – РИНЦ (ООО «Научная электронная библиотека»), совершенствуя свой аналитический инструментарий (InCites, SciVal etc.), предоставляют достаточно широкие возможности для библиометрических исследований.

На сегодняшний день самый популярный наукометрический показатель — индекс Хирша, предложенный Йоргом Хиршем (США, 2005) для оценки эффективности работы ученых на основе цитируемости их статей. h-индекс высокий только у тех исследователей, у которых достаточно публикаций, часто цитируемых другими исследователями.

Проведена оценка данных о публикационной активности и цитируемости на примере НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова за весь период и последние пять лет на основе трех представительных ресурсов: Web of Science, Scopus и РИНЦ.

Основными критериями, по которым проводился библиометрический анализ, являлись: число публикаций, число цитирований, индекса Хирша.

Web of Science: всего в базе 856 публикаций с суммарным количеством цитирования 15 492, индекс Хирша — 35; за пять лет количество публикаций сотрудников в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова стремительно растет и достигает 263 с суммарным количеством цитирования 3424, индекс Хирша — 17.

Scopus: всего в базе 549 публикаций с суммарным количеством цитирования 18 002; за пять лет количество публикаций сотрудников в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова стремительно растет и достигает 184 с суммарным количеством цитирования 16 894.

РИНЦ: всего в базе 2712 публикаций с суммарным количеством цитирования 28 387; за пять лет количество публикаций сотрудников в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова достигает 680, суммарное количество цитирований – 6726. Индекс Хирша составляет 54.

Проведенный анализ показал, что сведения о публикационной активности сотрудников НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в представленных базах данных сильно различаются. Одной из определяющих причин является особенность наполнения последующих разнообразными изданиями. Безусловно, заметно увеличение публикаций сотрудников в разных базах данных за последние пять лет. Это связано с интенсивным развитием международных взаимоотношений в области научных исследований — созданием доступного научно-информационного пространства.

Однако разночтение в аналитических данных ведет к неправильным оценкам не только публикационной активности авторов, но и состояния и развития основных направлений науки. Существует еще одна проблема использования баз данных — отфильтровка однофамильцев и наличие большого количества возможных вариантов написания фамилий при транслитерации, но

благодаря проектам ORCID (Open Researcher and Contributor ID), SPIN-код, Author ID, авторы могут «привязывать» свои статьи к присвоенному им уникальному номеру, чтобы публикации «не потерялись».

Заключение

Библиометрические исследования оказывают неоценимую помощь в управлении наукой: в оценке состояния и развития основных направлений науки, планировании и прогнозировании основных научных исследований. Однако необходимо не только опираться на количественные методы оценки, но и учитывать мнения экспертов в каждой области исследования.

«ДЕРЖА И ВЗДЫМАЯ ДРУГ ДРУГА»: ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА НМИЦ ТИО ИМ. АК. В.И. ШУМАКОВА И КАФЕДРЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Готье С.В.^{1, 2}, Шевченко О.П.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Шагидулин М.Ю.^{1, 2}, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Улыбышева А.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

2018 год ознаменован юбилеем – 10-летием кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России. Клинической базой кафедры является ведущее научно-исследовательское учреждение в области трансплантологии – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО).

В последние несколько лет наблюдается большой скачок в развитии программы трансплантации и донорства органов в нашей стране. Увеличение количества реципиентов, находящихся под наблюдением широкого круга специалистов, определяет необходимость в подготовке высококвалифицированных медицинских кадров, обладающих глубокими практическими и теоретическими знаниями в этой области. НМИЦ ТИО является непревзойденным рекордсменом в области трансплантации сердца и педиатрической трансплантации.

Благодаря открытию и вводу в эксплуатацию нового корпуса возможности НМИЦ ТИО для оказания высокотехнологичной помощи по трансплантации органов значительно возрастают. Увеличение числа аудиторий и учебных комнат, оснащенных современным оборудованием, организация симуляционного центра, оснащение учебно-тренировочных помещений для школы мастерства — все это позволяет поднять качество обучения будущих врачей.

Общее количество обучаемых на кафедре студентов по дисциплине «трансплантология и искусственные органы» в год составляет от 600 до 800 человек. Дисциплина включает в себя следующие модули: основы трансплантологии и искусственных органов; проблемы органного донорства; клиническая трансплантация сердца; клиническая трансплантация печени; клиническая трансплантация почки; трансплантационная иммунология и иммуносупрессия; патоморфология аллотрансплантированных органов; пути пролонгирования функции трансплантата в организме реципиента; современные методы лечения сердечной недостаточности.

Успешное сочетание клинической работы и образовательной деятельности на базе современного научно-клинического центра позволяет интегрировать новые возможности в сферы образования, науки и медицины, а именно:

- подготовка высококвалифицированных медицинских кадров, обладающих глубокими практическими и теоретическими знаниями;
- участие студентов в клинических и научно-практических конференциях, проводимых на базе НМИЦ ТИО;
- проведение студентами самостоятельных научных исследований и их участие в работе студенческого научного кружка.

Продуктом содружества и активной работы ведущих медицинских учреждений нашей страны стал вышедший в 2018 году первый учебник «Трансплантология и искусственные органы». Издание подготовлено большим коллективом авторов, которые являются сотрудниками кафедры и НМИЦ ТИО. Учебник составлен с учетов всех требований Федерального государственного образовательного стандарта и учебного плана и с успехом внедрен в образовательную деятельность студентов 6-го курса Сеченовского университета. Это единственное фундаментальное учебное издание, содержащее базовую информацию по основным разделам трансплантологии, искусственным органам, а также регенеративной медицине, рекомендованное студентам старших курсов медицинских вузов, а также специалистам, работающим не только в ведущих трансплантологических центрах страны, но и в различных лечебно-профилактических учреждениях.

К ВОПРОСУ О РОЛИ РОДСТВЕННИКОВ В ВЫРАЖЕНИИ НЕСОГЛАСИЯ НА ИЗЪЯТИЕ ОРГАНОВ И(ИЛИ) ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ СМЕРТИ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Поспелова С.И.

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

Право близких родственников заявить о несогласии на изъятие органов и(или) тканей из тела умершего основывается на конституционном требовании уважения частной жизни (ст. 23 Конституции) и признании того обстоятельства, что никто не может знать предпочтения и мировоззренческие установки умершего лица лучше его близких родственников.

Эти положения конкретизированы в статье 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и(или) тканей человека», в которой законодатель закрепил право близких родственников или законного представителя заявить о своем несогласии на изъятие его органов и(или) тканей после смерти для трансплантации.

Механизмы выражения их волеизъявления четко сформулированы в ст. 47 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в зависимости от возраста и дееспособности донора:

- в случае отсутствия волеизъявления совершеннолетнего дееспособного гражданина право заявить о своем несогласии на изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) имеют супруг (супруга), а при его (ее) отсутствии один из близких родственников (дети, родители, усыновленные, усыновители, родные братья и родные сестры, внуки, дедушка, бабушка) (ч. 7 ст. 47). Их волеизъявление может быть выражено в таком же порядке, в каком оформляется волеизъявление самого гражданина (в устной форме в присутствии свидетелей или в письменной форме, заверенной руководителем медицинской организации либо нотариально);
- в случае смерти несовершеннолетнего или недееспособного лица изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) допускается на основании испрошенного согласия одного из родителей (ч. 8 ст. 47).

В развитие положений статьи 47 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» проектом Федерального закона «О донорстве органов, частей органов человека и их трансплантации» предусматривается более детализированная процедура выражения гражданином соответствующего волеизъявления, учета волеизъявлений, получения медицинской организацией информации о наличии (отсутствии) волеизъявления гражданина, реализации близкими родственниками права заявить о несогласии на изъятие органов в случае отсутствия волеизъявления гражданина, включая информирование их о констатации смерти гражданина, которая сопровождается документированием (фиксацией) совершаемых действий. В случае несовпадения волеизъявления умершего и его родственников относительно изъятия органов закреплен приоритет воли умершего. В целях достижения большей прозрачности процесса донорства органов человека и их трансплантации законопроект предполагает ведение Министерством здравоохранения Российской Федерации Федерального регистра доноров органов, реципиентов и донорских органов.

Вместе с тем при формировании законодательства следует учитывать нормы международных документов, согласно которым роль родственников должна сводиться только к передаче воли самого умершего.

Как отмечается в Пояснительной записке к Дополнительному протоколу к Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине относительно трансплантации органов и тканей человеческого происхождения от 4 апреля 1997 года (подписан в г. Страсбурге 24 января 2002 года;

Российской Федерацией данная Конвенция и Дополнительный протокол к ней не подписаны и не ратифицированы), ст. 17 Дополнительного протокола предусматривает, что если имеются сомнения в отношении воли умершего, группа врачей, ответственная за изъятие органов, должна прежде всего попытаться получить подтверждение родственников умершего. При этом необходимо учитывать следующее:

- если внутригосударственное законодательство не предусматривает обратного, данное подтверждение не должно зависеть от предпочтений самих ближайших родственников в отношении донорства органов и тканей;
- ближайшим родственникам должны быть заданы вопросы только о выраженной или предполагаемой воле умершего человека;
- решающим фактором при решении вопроса об изъятии органов или тканей является высказанная воля потенциального донора.

Таким образом, право супруга (супруги) или близких родственников возражать против донорства органов умершего лица не является их автономным правом, которое может быть осуществлено по их усмотрению, поскольку данное право следует из права человека принимать самостоятельное независимое решение о распоряжении своими органами. Родственники донора могут выступать только в качестве депозитария прав покойного. Иной подход может привести к тому, что тело умершего человека станет объектом произвольных распоряжений со стороны его родственников. Данную позицию подтверждает совпадающее мнение судьи ЕСПЧ Кжиштофа Войтишека (дело Элберте и дело Петрова против Латвийской Республики).

Сложившаяся в Российской Федерации судебная практика исходит из того, что органы и ткани человека действующее законодательство к вещам не относит, следовательно, они не могут входить в состав наследственной массы. Суды отказывают в удовлетворении требований истцовродственников доноров о компенсации им морального вреда, заявленных на основании нарушений их прав как наследников.

Однако освещение в СМИ подобных исков подрывает доверие населения к донорству и трансплантации. Поэтому помимо совершенствования действующего законодательства представляется необходимым осуществление комплекса дополнительных мер, направленных на широкое информирование населения о социальной значимости донорства и трансплантации органов и тканей человека и действующем правовом регулировании этой чувствительной сферы общественных отношений.

РАЗВИТИЕ ПРОГРАММЫ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРСТВА ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Бельских Л.В.¹, Шлемская В.В.², Мещерин С.С.¹, Ахмедьянов А.Р.¹, Константинов В.К.¹, Щербин С.В.¹, Харисов А.А.¹

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

Московская область занимает второе место по числу доноров на миллион населения и органов, полученных от одного донора, среди прочих регионов России, уступая только Москве. Количество медицинских организаций в субъекте, получивших лицензию на изъятие, хранение донорских органов человека в целях трансплантации (пересадки), составляет 35, и это наибольшее число во всей стране.

Непростая логистика перемещений хирургических бригад, осуществляющих координацию донорского процесса, большие расстояния между донорскими базами, затруднения движения на автодорогах при осуществлении мониторинга пациентов в крайне тяжелом состоянии, с неблагоприятным прогнозом для жизни, в условиях ограниченного временного интервала, безусловно, являются вызовом для успешной реализации программы.

Хирургический Центр координации органного донорства и трансплантации Московской области (ЦКД) разрабатывает и постепенно внедряет «концепцию активного подхода» специалистов донорской службы к работе с потенциальными донорами, системы внешней и внутренней трансплантационной координации в медицинских организациях и методику оценки результативности работы медицинских организаций на основе индикаторных показателей, куда среди прочих вошли число сообщений о потенциальных донорах и число эффективных доноров органов.

Результатом работы за 2017 год стало получение ЦКД сообщений о 374 пациентах, находящихся в крайне тяжелом состоянии с неблагоприятным прогнозом на выживание на фоне полного комплекса проводимой интенсивной терапии. Из них 75 стали эффективными посмертными донорами органов, 52 из них — мультиорганными донорами.

Эффективно используя потенциал субъекта и собственные ресурсы, за 2017 год удалось обеспечить выполнение 180 операций по трансплантации жизненно важных органов жителям Московской области: 23 пересадки сердца, 36 пересадок печени, 119 трансплантаций почки, 2 трансплантации обоих легких. Следует отметить, что данный объем работы выполнен не только в центре трансплантации, подведомственном Министерству здравоохранения Московской области, но и в тесном сотрудничестве с ведущими медицинскими учреждениями федерального значения.

На фоне общей позитивной тенденции развития трансплантологической помощи и мобилизации посмертного донорского ресурса в Российской Федерации показатели Московской области демонстрируют не только сохранение своих позиций, но и их обнадеживающий рост. Однако с целью дальнейшего повышения эффективности работы требуется продолжать клиническую и научную работу в данном направлении, в том числе с применением систем нормотермической консервации донорских органов.

² Министерство здравоохранения Московской области, Москва

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ В ОБЛАСТИ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРСТВА ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Бельских Л.В.¹, Шлемская В.В.², Мещерин С.С.¹, Константинов В.К.¹, Щербин С.В.¹

Вопросы оказания трансплантологической помощи и организация органного донорства в Московской области долгое время были урегулированы приказом Министерства здравоохранения Московской области от 03.03.2008 № 84 «О мерах по совершенствованию трансплантологической помощи и органного донорства в Московской области». В целях приведения в соответствие с законодательством нормативно-правовых актов Министерства здравоохранения Московской области выпущено распоряжение Министерства здравоохранения Московской области выпущено распоряжение Министерства здравоохранения Московской области № 209-р от 24.07.2017 «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов и тканей человека, порядка учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) в Московской области.

Утверждены:

- положение об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов и(или) тканей человека в целях трансплантации (пересадки) в медицинских организациях Московской области;
- рекомендации по отбору донора органов и(или) тканей в медицинских организациях Московской области, оказывающих специализированную помощь по профилю «анестезиология-реаниматология»;
- акт изъятия органов и(или) тканей у донора трупа для трансплантации;
- уведомление прокуратуры о даче разрешения на изъятие органов;
- функциональные обязанности ответственного за организацию донорства органов в медицинских организациях Московской области, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «анестезиология-реаниматология»;
- рекомендации по организации изъятия органов и(или) тканей человека в целях трансплантации у умерших доноров в медицинских организациях Московской области, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «анестезиология-реаниматология»;
- акт приема-передачи донорского органа и(или) ткани;
- акт приема-передачи донорского органа, предназначенного для утилизации (захоронения);
- рекомендации по формированию единого листа ожидания (реестра пациентов, нуждающихся в трансплантации) Московской области;
- рекомендации по распределению донорских органов, полученных в медицинских организациях Московской области, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «анестезиология-реаниматология»;

Первыми результатами работы стало увеличение количества эффективных доноров, полученных в медицинских организациях Московской области, с 39 в 2016 году до 75 в 2017 году, увеличилось количество мультиорганных доноров и число органов, изъятых от одного донора.

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

² Министерство здравоохранения Московской области, Москва

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ QMS ИСКОД (ЭЛЕКТРОННАЯ СИСТЕМА ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ОРГАННОГО ДОНОРСТВА)

Скворцов А.Е.¹, Логинов И.В.², Кукушкин А.А.², Донцова Е.Ю.³, Саенко Л.Ф.^{1, 3}, Резник О.Н.^{1, 2}

- ¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- ² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург
- 3 3АО «СП.АРМ»

Введение

Электронные системы, используемые в международных программах органного и тканевого донорства, позволяют не только оптимизировать сложную многофакторную работу, но и улучшить результаты последующих трансплантаций за счет концентрации всей информации об органе и реципиенте в одной базе данных, что позволяет оперативно производить электронное прогнозирование возможных рисков. В современной трансплантации органов имеется несколько актуальных вопросов, решение которых может быть улучшено и оптимизировано с использованием таких электронных продуктов.

Материалы и методы

В 2017—2018 гг. Санкт-Петербургским центром органного донорства (НИИ СП имени И.И. Джанелидзе), отделением по координации донорства органов и тканей человека (ПСПбГМУ имени И.П. Павлова) совместно с компанией СП.АРМ выполнена разработка и создание электронной системы qMS ИСКОД (электронная система обеспечения программ трансплантации и органного донорства «Координация органного донорства»). Тестирование системы впервые было проведено в ПСПбГМУ имени И.П. Павлова в рамках работы с эффективным донором (Ж, 33 года).

Результаты

Была предложена пошаговая схема тестирования системы qMS ИСКОД на базе МИС qMS, которая включала электронное взаимодействие между отделением реанимации и интенсивной терапии (госпитальный трансплантационный координатор – ГТК), отделением координации органного донорства (региональный ТК – РТК), лабораторией иммунотипирования, отделением трансплантации органов (ОТО). На первом этапе руководителем ОТО была создана электронная версия листа ожидания (ЛО) реципиентов, обязательным условием являлось определение статуса неотложности, что определяет приоритет при подборе пары «донор-реципиент». В алгоритме работы системы как РТК, так и ГТК была использована следующая этапность донорского процесса: идентификация (может ли пациент «быть» донором?), процессинг (может ли пациент «стать» донором?), диагностика смерти мозга (СМ), оповещение трансплантационных центров, потенциальный донор; актуальный донор (СМ установлена, подготовка операции изъятия), эффективный донор (изъятие состоялось, выполнены трансплантации). После завершения операции эксплантации РТК заполняет протокол операции, и закрывает эпизод донор органов, при этом ключевым показателем в протоколе является автоматический отсчет времени холодовой ишемии и контроль допустимого времени хранения, также для органа формируется уникальный номер донорского органа. При этом система осуществляет поиск оптимальной пары «донор-реципиент» с учетом всех известных параметров, которые доступны для просмотра и руководителю отделения трансплантации. Списание органа осуществляется только после заполнения протокола операции трансплантации. При подборе пары «донор-реципиент» доступен список возможных реципиентов, при этом руководитель ОТО может менять статус реципиента при осуществлении окончательного выбора или указать причину отказа, в случае если наиболее подходящему реципиенту не может быть выполнена трансплантация.

Выводы

Одна из основных проблем донорства не в диагностике СМ, а в выявлении доноров. Система qMS ИСКОД показала результативность в работе с донором органов. Электронные системы координации донорства органов могут не только оптимизировать многофакторный процесс, но и повысить его эффективность, а также обеспечить доступность трансплантационной помощи и повысить ее качество.

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРОЦЕССА ДОНОРСТВА ОРГАНОВ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Буканов В.О.¹, Миронов А.А.², Гребенников В.В.², Масликова У.В.²

 ГБУЗ «Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Самара
 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Вопросы судебно-медицинской экспертизы тел умерших после операции сохранения донорских органов остаются актуальными. Не существует регламентирующих документов, определяющих основания, на которых судебно-медицинский эксперт должен принимать решения о разрешении на использование донорских органов или отказывать в этом. Нет подробных директив, как производить судебно-медицинскую экспертизу тела умершего после выполненной операции сохранения, когда к прижизненным повреждениям добавляется операционная травма, некоторые органы изымаются. Для ответа на данные вопросы региональный опыт представляет несомненный интерес.

В Самарской области деятельность по судебно-медицинской экспертизе в аспекте программы донорства органов осуществляется с 2005 года. В рамках договоров между областным бюро судебно-медицинской экспертизы все потенциальные доноры, которым по процессуальным основаниям будет назначаться судебно-медицинская экспертиза, осматриваются судебно-медицинским экспертом. Для упорядочения процесса было принято решение осуществлять данную работу не дежурными врачами судебно-медицинскими экспертами по месту нахождения учреждения, а врачами БСМЭ, находящимися в дежурстве на дому. Роль эксперта заключается не в постановке формальной подписи под документами, а в присутствии на операции сохранения донорских органов. Это позволяет лучше выявить прижизненные повреждения, оценить вид и состояние органов, которые будут изъяты в целях трансплантации. Удачным организационным решением является проведение экспертизы трупа тем врачом судебно-медицинским экспертом, который присутствовал на операции сохранения донорских органов.

Таким образом осмотрено 130 потенциальных доноров. Важным вопросом являлся процент отказов от использования органов. Основным мотивом отказов со стороны судебно-медицинского эксперта было опасение наличия повреждений полостных органов, которые могли быть невыявленными после операции сохранения. Процент отказов составлял в первые годы работы программы до 10%, однако по мере более активного участия судебно-медицинского эксперта в исследовании тела эффективного донора в ходе операции сохранения органов он снизился до 0.

Еще одним камнем преткновения является вопрос уведомления прокуратуры. В Самарской области по итогам четырехстороннего соглашения между органами прокуратуры, Министерством здравоохранения Самарской области, БСМЭ и медицинским университетом уведомления направляются в районную прокуратуру по месту нахождения Самарского координационного центра органного донорства вне зависимости от того, в каком учреждении выполнена операция сохранения.

Участие врача судебно-медицинского эксперта в процессе донорства органов является ключевым и при хорошей организации приносит большую пользу в реализации этой важнейшей социальной программы.

О ГОТОВНОСТИ НОГИНСКОГО СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ МО «БЮРО СМЭ» К ОСУЩЕСТВЛЕНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ИЗЪЯТИЮ И ХРАНЕНИЮ ОРГАНОВ И(ИЛИ) ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Артемьева Е.Н., Фролов В.В.

ГБУЗ МО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Ногинское судебно-медицинское отделение, Старая Купавна, Московская область

Введение

Количество производимых операций по трансплантации органов и тканей очень сильно зависит от объема изъятых у живых и умерших доноров органов и тканей. В Российской Федерации существуют нормативно-правовые акты, которые регламентируют порядок осуществления этой деятельности, а также ведения учета донорских органов и тканей.

Основная часть

В настоящее время работа регламентируется Приказом Минздрава России от 08.06.2016 г. № 355н «Об утверждении порядка учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов), форм медицинской документации и формы статистической отчетности в целях осуществления учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) и порядка их заполнения». Настоящий Порядок устанавливает правила ведения учета донорских органов и тканей человека в целях обеспечения специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи методом трансплантации. Учет донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) осуществляется медицинскими организациями и иными организациями, включенными в перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 4 июня 2015 г. № 307н/4, посредством ведения медицинскими организациями форм учетной медицинской документации, формы отраслевой статистической отчетности, утвержденных настоящим Приказом. Ногинское судебно-медицинское отделение в структуре ГБУЗ МО «Бюро судебно-медицинской экспертизы» включено в перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека (приложение к Приказу МЗ РФ и РАН от 04.06.2015 г. № 307н/4). В докладе представлены организационно-правовые основы осуществления этой деятельности в районном судебно-медицинском отделении, названия и правила заполнения форм учетной документации № 008-1/у «Журнал учета изъятий органов (тканей) у доноров в медицинских организациях», № 039/у «Медицинская карта донора органов (тканей)».

Выводы

Развитие деятельности по изъятию органов (тканей) у трупов в судебно-медицинских отделениях на основе существующей нормативно-правовой базы может способствовать повышению объема высокотехнологичной медицинской помощи методом трансплантации органов и тканей.

О ПРОБЛЕМАХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОНОРСКОГО РЕСУРСА В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Романов С.В., Абаева О.П., Смирнова Г.Ю.

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

В настоящее время в каждом из регионов страны, реализующих программу донорства органов, в том числе и в Нижегородской области, сформировалась своя система взаимодействия между ее участниками. В целях определения перспектив развития программы органного донорства в Нижегородской области нами было проведено исследование, в задачи которого входили анализ структуры посмертных доноров и потерь донорского ресурса в регионе.

В Нижегородской области система медицинских организаций, обеспечивающих органное донорство и трансплантацию, включает Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, в структуре которого созданы Приволжский координационный центр органного и тканевого донорства (далее — Центр донорства) и центр трансплантации органов, а также 21 донорскую базу. Материалами исследования послужили протоколы первичного осмотра донора и акты об изъятии органов донора-трупа для трансплантации за 2009—2017 гг.

Анализ учетной документации показал, что из 21 донорской базы в разные годы реально предоставляли информацию о донорах от 4 до 11. За анализируемый период времени посмертный забор органов был осуществлен у 89 человек, соотношение по гендерному признаку было паритетным ($49,4\pm5,3\%$ составили женщины, $50,6\pm5,3\%$ — мужчины), средний возраст доноров составил 48,8 года (от 19 до 63 лет). Причиной смерти $87,6\pm3,4\%$ доноров явилось острое нарушение мозгового кровообращения, $10,1\pm3,2\%$ — травма (данные доноры зафиксированы только в период 2009-2012 гг.), в остальных случаях — постреанимационная болезнь. Особенностью организации работы в Нижегородской области является необходимость оформления согласия родственников посмертных доноров согласно требованию администрации большинства донорских баз. На протяжении 2009-2017 гг. специалистами Центра донорства было проведено 138 бесед с родственниками, у 89 человек (64,5%) было получено согласие, 49 человек (35,5%) не стали посмертными донорами в силу отказа их родственников оформить согласие на забор органов.

Таким образом, основные потери донорского ресурса имеют место за счет уклонения донорских баз от сообщений о потенциальных посмертных донорах, отсутствия в последние годы доноров, погибших в результате травм, причиной чего также являются проблемы взаимодействия специалистов Центра донорства с судебно-медицинскими экспертами, а также отказа родственников от посмертного забора органов.

НАЧАЛО ПРОГРАММЫ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРСТВА ОРГАНОВ В ХМАО — ЮГРЕ

Кутефа Е.И.¹, Скоробогатов М.М.¹, Ахтямов Р.Р.¹, Кислицин Д.П.¹, Курбангулов И.Р.¹, Мещерин С.С.³, Анищенко Л.И.¹, Пьянкина О.В.¹, Угорелова Е.А.¹, Хадиева Е.Д.¹, Мигунов С.А.², Семенькова Г.В.², Можанова Г.А.³, Хомяков С.М.⁴

- ¹ БУ ХМАО Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск
- ² БУ ХМАО Югры «Сургутская клиническая травматологическая больница», Сургут
- ³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва
- ⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Подготовка к реализации программы донорства органов человека для их последующей трансплантации в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре начата еще в далеком 2014 году. Сотрудниками Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска (ОКБ) и ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (ФНЦТИО – теперь НМИЦ ТИО) были проведены Первая выездная школа по посмертному донорству органов и трансплантации, ряд профильных совещаний, подготовка докторов на базе отделения координации органного донорства ФНЦ ТИО, результатом которых стала полная укомплектованность ОКБ необходимым кадровым составом и специализированным оборудованием. При общей численности населения субъекта 1 612 076 человек в настоящее время лечение гемодиализом получают 520, с верифицированным фиброзом и циррозом печени около 1200, с декомпенсированной сердечной недостаточностью около 6500 пациентов. В данном регионе очевидна высокая потребность в развитии программы трансплантации органов. Далее, начало программы зависело от получения лицензии на изъятие, хранение и транспортировку донорских органов и их последующую трансплантацию и внесение ОКБ в Перечень, утвержденный Приказом МЗ РФ № 307Н. Первые трансплантации почки от живых родственных доноров в ОКБ проведены в декабре 2015 г., к маю 2018 г. выполнено 12 таких вмешательств. Первое изъятие органов от пациента со смертью головного мозга произведено лишь в декабре 2017 года. К маю 2018 г. выполнены четыре процедуры констатации смерти человека на основании смерти головного мозга, три пациента стали эффективными донорами органов: один в ОКБ, двое в Сургутской клинической травматологической больнице (СКТБ). Изъято 6 почек, все пересажены в ОКБ при сроках консервации от 3,5 до 14 часов. Из 18 (родственные + трупные) почек 88,9% с немедленной или быстро восстановившейся функцией. В одном случае (5,55%), после трупной трансплантации почки, на фоне тромбофилии развился быстропрогрессирующий илеофеморальный тромбоз, трансплантатэктомия после верификации нежизнеспособности почки. Еще в одном случае (5,55%), после родственной трансплантации – острый канальцевый некроз, разрешившийся после трех месяцев гемодиализа.

Таким образом, за три года налажена пересадка почек и трансплантационная координация между ОКБ г. Ханты-Мансийска и СКТБ. Выявлены проблемы: временная невозможность передачи невостребованных донорских органов в другие регионы, ограниченное количество реципиентов в листах ожидания пока не позволяет максимально эффективно использовать донорский ресурс.

СТАНОВЛЕНИЕ СЛУЖБЫ ТРУПНОГО ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНЫХ ПОЧЕК В ХМАО — ЮГРЕ

Ахтямов Р.Р., Кислицин Д.П., Скоробогатов М.М.

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

В ХМАО – Югре, имеющем популяционные показатели 1655 тыс. человек, среднюю плотность населения 3,09 чел./км² и занимающем особое положение ввиду отдаленности от основных федеральных центров, с 12.2014 года утверждена программа мероприятий по внедрению и развитию метода трансплантации органов и тканей для оказания медицинской помощи взрослому населению на 2014–2020 годы. С 12.2014 по 12.2017 года в округе выполнялись только родственные пересадки почки. После внесения в июле 2017 г. БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска в перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека, региональная служба органной трансплантации начала осуществлять работу по трупному донорству. На основании соответствующих приказов Департамента здравоохранения создана организационная структура и схема вза-имодействия субъектов службы трансплантации органов в ХМАО – Югре, определен перечень донорских баз — медицинских организаций ХМАО – Югры, в которых возможно производить изъятие органов, обозначены функциональные обязанности трансплантационного координатора, мероприятия по кондиционированию трупа пациента, указан необходимый документооборот в службе донорства и трансплантации органов.

Первые три случая эффективного донорства были в декабре 2017 года.

Все случаи диагностированной смерти мозга были осложнением цереброваскулярных заболеваний, возраст умерших 22–48 лет.

Первый случай эксплантации был осуществлен в БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска, последующие два – на базе БУ ХМАО – Югры «Сургутская травматологическая больница», один случай – в Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска – не был реализован в связи с интраоперационным выявлением острого сегментарного мезентериального тромбоза.

Операцию эксплантации почек проводили по методике мультиорганного забора органов с перфузией «*in situ*» консервирующим раствором «Кустодиол» и билатеральной нефрэктомией *en bloc*. Интраоперационных осложнений при изъятии не было. Все графты признаны пригодными и после гипотермической консервации пересажены в сроки от 3,5 до 14 часов после изъятия.

С учетом того что заготовка трупных почек выполняется только по критериям смерти мозга, каждую подобную эксплантацию можно рассматривать как потенциально мультиорганную процедуру и рассчитывать на аналогичное становление и развитие региональной службы трансплантации печени.

2.	ТРАНСПЛАНТАЦИЯ	СЕРДЦА.	ЛЕГКИХ
			/ \ _

АНАЛИЗ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМ. АК. В.И. ШУМАКОВА» ЗА ПЕРИОД С 2010-го ПО 2017 ГОД

Готье С.В.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Колоскова Н.Н.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Кормер А.Я.¹, Муминов И.И.¹, Никитина Е.А.¹, Кван В.С.¹, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Закирьянов А.Р.¹, Гольц А.М.¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Цель: провести анализ и дать характеристику реципиентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA, включенных в лист ожидания на трансплантацию сердца за период с 2010-го по 2017 год.

Метолы

Работа основана на анализе данных 997 пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ за период с 10 января 2010 года по 29 декабря 2017 года. Перед принятием решения о включении в лист ожидания все пациенты проходили клинико-инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, эхокардиографическое исследование, определение уровня мозгового натрийуретического пептида, измерение параметров центральной гемодинамики при помощи катетера Свана—Ганса.

Результаты

Из 997 реципиентов 139 (14%) составили женщины и 858 (86%) — мужчины. Средний возраст больных, включенных в лист ожидания, 49.0 ± 12.0 года (от 10 до 78 лет); 78 пациентов ранее перенесли различные оперативные вмешательства на открытом сердце, у 107 пациентов ранее был имплантирован трехкамерный стимулятор с функцией кардиовертера дефибриллятора (СRT-D). Основной причиной развития хронической сердечной недостаточности явилась дилатационная и ишемическая кардиомиопатия. Средний уровень натрийуретического пептида составил $3560 \pm 1390 \, \text{нг/мл}$.

Выводы

Трансплантация сердца выполнена 728 пациентам (99 женщин — 13,6% и 629 мужчин — 86,4%), из них 18 детей. Летальность в листе ожидания составила в 2010 году 16,1% в сравнении с 3,2% в 2017 году.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ С ОБРАТИМОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Попцов В.Н.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Спирина Е.А.¹, Догонашева А.А.¹, Пчельников В.В.¹, Хатуцкий В.М.¹, Ухренков С.Г.¹, Алиев Э.З.¹, Воронков В.Ю.¹, Устин С.Ю.¹, Скокова А.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Ввеление

Одним из решений по снижению высокой летальности среди пациентов, ожидающих трансплантацию сердца (TC), является ее выполнение от доноров с расширенными критериями [Lacs H. et al. 2000]. Смерть мозга сопровождается гемодинамическими и нейрогуморальными нарушениями, вызывающими функциональное и потенциально обратимое снижение сократительной способности миокарда левого желудочки (ЛЖ) [Berman M. et al., 2010]. Отдельные центры успешно выполняют ТС от доноров со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФИ ЛЖ ≤ 40%) [Міtropoulos F.A. et al., 2005].

Цель исследования: оценка результативности TC от доноров с Φ И ЛЖ \leq 40%.

Материалы и методы

В исследование включили 15 реципиентов — 12 мужчин и 3 женщины, возраст от 22 до 59 $(43,1\pm3,3)$ лет, — которым была выполнена TC от доноров с ФИ ЛЖ \leq 40%. Неотложность выполнения TC соответствовала 1A (n=7), 1B (n=5) и 2 (n=3) статусу UNOS. У 6 (40%) пациентов применили предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения: периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) (n=5); бивентрикулярный обход сердца (n=1).

Результаты исследования

Для TC использовали сердца от доноров (11 мужчин и 5 женщин, возраст от 22 до 57 (39,1 \pm 3.0) лет), причиной смерти которых явилось травматическое (n = 3) и нетравматическое (n = 12) повреждение головного мозга. 1 донор перенес длительную (более 15 мин) сердечно-легочную реанимацию. Продолжительность ИВЛ у сердечного донора составила 1.6 ± 0.3 суток, наибольшая за время наблюдения симпатомиметическая терапия — норадреналин 550 ± 142 нг/кг/мин (n = 7) и допамин 7 мкг/кг/мин (n = 1). Лабораторные показатели крови сердечного донора: Hb $11.5 \pm$ 0.7 г/л, общий белок $72 \pm 14 \text{ г/л}$, натрий 139 ± 3 ммоль/л, тропонин I 0.3 ± 0.2 нг/мл, КФК MB $98 \pm$ 18 Ед./л. Данные ЭхоКГ-исследования сердечного донора: правый желудочек 2.7 ± 0.2 см, конечно-диастолический объем ЛЖ 134 ± 9 мл, ударный объем 46 ± 4 мл, ФИ ЛЖ 22-40 $(36.1 \pm 1.8)\%$, межжелудочковая перегородка 1.2 ± 0.1 см, диффузный гипокинез стенок ЛЖ (n = 9), локальные нарушения сократимости ЛЖ (n = 6). Выполнили первичную (n = 14) и повторную (n = 1) ТС по бикавальной (n = 2) и биатриальной (n = 6) методике. Продолжительность ишемии миокарда сердечного трансплантата составила 159 ± 11 мин, ИК -137 ± 14 мин. Для коррекции бивентрикулярной дисфункции сердечного трансплантата (n = 2, 13,3%) использовали центральную с переходом на периферическую ВА ЭКМО, общей продолжительностью 6 и 7 суток. У 13 из 15 реципиентов наблюдали неосложненное течение послеоперационного периода. ФИ ЛЖ ≥ 60% зарегистрирована на 2.2 ± 0.4 сутки после ТС. Продолжительность лечения в условиях ОРИТ составила $7.7 \pm$ 1,3 суток. Все (100%) реципиенты сердца были выписаны из стационара.

Заключение

Собственный опыт демонстрирует успешность выполнения ТС от доноров с ФИ ЛЖ \leq 40%. В большинстве наблюдений систолическая функция сердечного трансплантата нормализуется в ранний период после трансплантации сердца.

ФАКТОРЫ РИСКА ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ С ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ МЕТОДОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНО-АРТЕРИАЛЬНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Догонашева А.А., Хатуцкий В.М., Устин С.Ю., Алиев Э.З., Скокова А.И.

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

Введение

Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) – один из наиболее часто применяемых методов непродолжительной механической поддержки кровообращения (МПК) у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложном выполнении трансплантации сердца (ТС).

Целью исследования явилось установление перитрансплантационных факторов риска неблагоприятного исхода при ТС у реципиентов с предтрансплантационной ВА ЭКМО.

Материалы и методы

В исследование было включено 135 реципиентов — 114 мужчин (84,4%) и 21 женщина (15,6%), возраст 12—72 (43 \pm 14) лет, — у которых в период 2011—2016 гг. ВА ЭКМО использовали для МПК перед ТС. Продолжительность ВА ЭКМО перед ТС составила 6,6 \pm 6 суток. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от госпитальной летальности. В 1-ю группу включили 117 (85,9%) реципиентов, выписанных после ТС, во 2-ю — 19 (14,1%) реципиентов, умерших в госпитальном периоде. Определяли статистическую значимость 32 выбранных перитрансплантационных факторов риска неблагоприятного исхода. Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладной программы Graph Pad In Stat путем оценки отношения шансов (Odds Ratio — OR), достоверность результатов оценивалась с помощью теста Фишера. Достоверными считались отклонения р < 0,05.

Результаты исследования

При межгрупповом сравнении выявили, что у реципиентов сердца 2-й группы до и после ТС значения общего билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина и мочевины крови были выше (p < 0.05). Кроме того, сердечные доноры во 2-й группе имели более высокий (p < 0.05) риск по шкале Eurotransplant Donor Heart Score (EDHS) – соответственно 18 ± 0.4 против 16 ± 0.3 балла. Среди факторов риска у сердечного донора статистически значимыми оказались следующие: возраст донора >50 лет (OR = 3.049, доверительный интервал (ДИ) 1.16-8.013, p = 0.0285); использование норадреналина после смерти мозга >600 нг/кг/мин (OR = 3.818, ДИ = 1.169-12.475, p = 0.0295). Среди факторов риска у реципиента: повышение уровня мочевины >10 ммоль/л (OR = 7, ДИ = 1.569-31.871, p = 0.0124); использование ВА ЭКМО после TC > 2 суток (OR = 21.4, ДИ = 2.392-191.46, P = 0.0019); инотропный индекс >20 (P = 4.922, ДИ = 1.317-18.393, P = 0.0234); кровопотеря >2.5 л (P = 0.0019); инотропный индекс >20 (P = 0.0019); использование эритроцитарной массы >6 доз (P = 0.0019); использование свежезамороженной плазмы (P = 0.0019); использование свежезамороженной плазмы (P = 0.0019) доз (P = 0.0019); использование свежезамороженной плазмы (P = 0.0019) доз (P = 0.0019) доз (P = 0.0019); использование свежезамороженной плазмы (P = 0.0019) доз (P = 0.0019); использование свежезамороженной плазмы (P = 0.0019) доз (P = 0.0019) доз (P = 0.0019); использование свежезамороженной плазмы (P = 0.0019) доз (P = 0.0019); использование свежезамороженной плазмы (P = 0.0019) доз (P = 0.0019) доз (P = 0.0019); использование свежезамороженной плазмы (P = 0.0019) доз (P = 0.0019) доз (P = 0.0019) доз (P = 0.0019).

Заключение

Результативность трансплантации сердца у реципиентов с предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации определяется выраженностью полиорганных нарушений у реципиента до и после операции, использованием сердечных доноров высокого риска, периоперационной кровопотерей и выраженностью ранней дисфункции сердечного трансплантата.

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Готье С.В.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Колоскова Н.Н.¹, Акопов Г.А.¹, Спирина Е.А.¹, Пчельников В.В.¹, Ухренков С.Г.¹, Догонашева А.А.¹, Хатуцкий В.М.¹, Устин С.Ю.¹, Боронова В.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цель

Трансплантация сердца (ТС) является единственным радикальным методом лечения детей с необратимыми заболеваниями сердца, сопровождаемыми развитием терминальной застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Целью исследования явилась оценка результативности собственного опыта выполнения ТС от посмертных взрослых (старше 18 лет) доноров детям подросткового возраста.

Материалы и методы

В исследование включили 13 детей: возраст от 12 до 17 (14,3 \pm 0,6) лет; пол: мужской - 9, женский - 4; рост 161 \pm 5 см, вес от 30 до 74 (51 \pm 4,3) кг; ИМТ 20,6 \pm 1,8 кг/м²; площадь поверхности тела 1,54 \pm 0,12 м². Основное заболевание: дилатационная кардиомиопатия (n = 9); рестриктивная кардиомиопатия (n = 2); аритмогенная дисплазия правого желудочка (n = 1). Неотложность ТС: статус UNOS 1A (n = 6), 1B (n = 7). Предтрансплантационная механическая поддержка кровообращения — периферическая ВА ЭКМО (n = 5, 38,5%). Катетеризация правых отделов сердца: систолическое давление легочной артерии (СДЛА) 45 \pm 4 мм рт. ст., заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА) 28 \pm 3 мм рт. ст., СИ 1,7 \pm 0,2 л/мин/м², транспульмональный градиент (ТПГ) 7,5 \pm 1,8 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) 3,0 \pm 0,3 ед. Вуда. Эхокардиографическое исследование: левое предсердие 3,6 \pm 0,3 см, правый желудочек (ПЖ) — 3,8 \pm 0,9 см, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) — 169 \pm 6 мл, фракция изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ) — 28 \pm 3%.

Результаты

Для ТС использовали сердца от посмертных доноров женского пола -9 (69,2%) из 13. Возраст сердечного донора (5 мужчин / 8 женщин) составил 24–53 (37,0 \pm 4,4) года, вес 69,7 \pm 4,6 кг, отношение вес донора / вес реципиента: $1,21 \pm 0,2$, продолжительность ИВЛ $2,2 \pm 0,2$ суток, симпатомиметическая поддержка — допамин $2,3 \pm 0,1$ мкг/кг/мин (n = 3), норадреналин 274 ± 45 нг/кг/мин (n = 10); эхокардиографическое исследование: ПЖ $-2,1 \pm 0,1$ см, толщина межжелудочковой перегородки $1,1 \pm 0,1$ см, КДО ЛЖ 76 ± 3 мл, ФИ ЛЖ -62 ± 8 %. Продолжительность ИК составила 147 ± 15 мин, ишемии миокарда — 172 ± 16 мин. 12 (92,3%) из 13 реципиентов имели неосложненный ранний посттрансплантационный период. Один (7,7%) реципиент скончался от прогрессирующей полиорганной недостаточности, развившейся на фоне выраженной астенизации и крайне тяжелого предтрансплантационного состояния.

Заключения

Собственный опыт трансплантации сердца от посмертных взрослых (старше 18 лет) доноров демонстрирует возможность эффективного лечения терминальной застойной сердечной недостаточности у детей подросткового возраста и создает предпосылки для развития программы трансплантации сердца и для детей более раннего возраста.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ С ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

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

Цель

Выполнение ТС у пациентов с предсуществующим сахарным диабетом (СД) сопряжено с повышенным риском развития инфекционных и неинфекционных (трансплантат-зависимых и трансплантат-независимых) осложнений. Целью исследования явилась оценка результативности собственного опыта выполнения ТС у пациентов с предсуществующим (дотрансплантационным) СД.

Материалы и методы

В исследование включили 42 реципиента с верифицированным до ТС сахарным диабетом 2-го типа. Основным заболеванием у 27 (64,3%) являлась ИБС, у 15 (35,7%) – дилатационная кардиомиопатия. В 33 (78,6%) наблюдениях терапия СД 2-го типа включала применение сахароснижающих препаратов; 9 (21,4%) пациентов нуждались в инсулинотерапии. До ТС диабетическая полинейропатия была диагностирована у 2 (4,7%) реципиентов, хроническая болезнь почек − у 5 (11,9%) реципиентов. Ожирением (ИМТ ≥ 30,0 кг/м²) страдали 15 (35,7%) реципиентов. Неотложность выполнения ТС у 5 (11,9%) соответствовала 1А статусу UNOS, включая 3 пациентов с предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения (МПК) методом периферической ВА ЭКМО, у 6 (14,3%) – статусу 1В, у 31 (75,6%) – статусу 2.

Результаты исследования

У 38 (90,5%) из 42 реципиентов отмечено удовлетворительное восстановление первичной функции сердечного трансплантата, у 4 (9,5%) — тяжелая первичная дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая применения МПК методом периферической ВА ЭКМО. Независимо от характера восстановления первичной функции сердечного трансплантата течение раннего посттрансплантационного периода характеризовалось развитием стойкой гипергликемии (>15,0 ммоль/л), для коррекции которой в первые трое суток после ТС потребовалось применение высоких дозировок препаратов инсулина (2,6 Ед./кг/сут). К 4–5-м послеоперационным суткам отметили стабилизацию уровня гликемии (6–10 ммоль/л) на фоне снижающейся потребности в инсулинотерапии. Заместительную почечную терапию с целью коррекции постоперационной почечной дисфункции применили у 11 (26,2%) реципиентов. Госпитальная летальность составила 7,1% (n = 3) и была обусловлена выраженной ранней дисфункцией сердечного трансплантата, повлекшей развитие полиорганной недостаточности и гнойно-септических осложнений. По частоте развития дисциркуляторной энцефалопатии, респираторных гнойно-септических осложнений, гнойного медиастинита и других осложнений достоверного различия между реципиентами с и без дотрансплантационного СД получено не было.

Заключения

Собственный опыт демонстрирует высокую результативность трансплантации сердца у реципиентов с дотрансплантационным СД без клинически значимых диабет-зависимых осложнений.

РЕТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА: БЕЗАЛЬТЕРНАТИВНОСТЬ ОПРАВДЫВАЕТ РИСКИ

Готье С.В.^{1, 2}, Захаревич В.М.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Саитгареев Р.Ш.¹, Колоскова Н.Н.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Акопов Г.А.¹, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Закирьянов А.Р.¹, Гольц А.М.¹, Строганова Ю.Д.¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Цель нашего сообщения — анализ результатов ретрансплантаций сердца (PeTC) в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» МЗ РФ.

В НМИЦ ТИО выполняется более половины ТС в России, на фоне значительного увеличения количества первичных трансплантаций сердца (ТС) и продолжительности жизни реципиентов после ТС расширяется группа больных, у которых развивается патология трансплантированного сердца.

По данным регистра ISHLT (2016 г.), 3,0% от общего количества ежегодно выполняемых ТС во всем мире составляют PeTC. Медиана выживаемости после них составляет 6,2 года.

Материал и методы

В НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова выполнено около 1000 первичных ТС и 28 РеТС, из них одна реретрансплантация. Показаниями к ретрансплантации являлись: васкулопатия трансплантата без возможности эндоваскулярной коррекции. хроническое отторжение трансплантата с нарушениями гемодинамики, первичная недостаточность функции трансплантата, миокардит трансплантированного сердца. Состояние пациентов перед повторной трансплантацией было значительно тяжелее, чем перед первичной трансплантацией. У 18 реципиентов перед РеТС осуществлялась механическая поддержка кровообращения в связи с выраженной декомпенсацией насосной функции трансплантата (ЭКМО). Характеристика доноров была практически идентичной как в группе первичных, так и повторных трансплантаций. Время ишемии трансплантата в группе РеТС было больше в связи с повторным характером вмешательства. Все реципиенты во время операции получали стандартную индукционную иммуносупрессивную терапию: симулект (базиликсимаб) 40 мг, метилпреднизолон 1000 мг. После ретрансплантации ни в одном случае мы не отметили выраженной дисфункции трансплантата. Однако у половины пациентов в связи с относительной нестабильностью функции трансплантата было принято решение о продолжении работы ЭКМО в протективном режиме от 2–5 дней. Ближайшие п/о осложнения – кровотечения (реторакотомии) были у 7 реципиентов, что обусловлено повторным характером вмешательства и гипокоагуляцией, связанной с работой ЭКМО. Раневых инфекций не было, септическое состояние было отмечено у 5 пациентов, полиорганная недостаточность – у 7. Заместительная почечная терапия проводилась у 13 пациентов. Госпитальная летальность составила 28,5%, что, как мы считаем, связано с крайне выраженной исходной тяжестью состояния пациентов, обусловленной терминальной стадией дисфункции первичного сердечного трансплантата.

Все пациенты после ретрансплантации получали базовую иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофенолаты, метилпреднизолон. Антителобусловленное отторжение отмечалось после ретрансплантации у 4 пациентов, болезнь коронарных артерий – у 1. Эпизодов острого клеточного отторжения не отмечено.

В данный момент в институте наблюдается 16 пациентов после РеТс, максимальный срок наблюдения составляет более 8 лет.

У реципиентов после ТС медиана жизни составляет 3670 дней, это более 10 лет, а если рассчитывать выживаемость пациентов в последнее десятилетие, то эти показатели будут еще выше, что обусловлено растущим хирургическим опытом, более широким применением вспомогательного кровообращения, достижениями фармацевтической науки. Если же обратить внимание на актуриарную выживаемость реципиентов, выписанных из клиники после ретрансплантации, то мы не увидим значительных различий между этими группами, медиана выживаемости приближается к 3000 дней, при том что более 60% из них живы.

Потенциальные проблемы и риски, связанные с PeTC, следующие: повышенный риск отторжения, связанный с вероятной сенсибилизацией, повторный характер вмешательства и ассоциированнные с ним риски: кровотечение, инфекция, СПОН. Также риск выполнения PeTC, вероятно, увеличивает более частое в сравнении с группой первичных TC периоперационное применение МЦП, обусловленное нестабильным гемодинамическим статусом пациентов перед PeTC.

Заключение

Несмотря на значительные риски и достаточно высокую госпитальную летальность, ретрансплантация сердца остается единственной безальтернативной и достаточно эффективной лечебной стратегией у реципиентов с терминальной дисфункцией сердечного трансплантата, позволяющей спасти жизнь более 70% обреченных на смерть пациентов.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ЖИТЕЛЯМ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Попцов В.Н.¹, Колоскова Н.Н.¹, Адонина Е.В.², Дупляков Д.В.², Решетов А.П.³, Александрова В.Э.⁴, Масликова У.В.⁴, Яремин Б.И.⁴

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара
 ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Самара
 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Совершенствование помощи пациентам с острой коронарной патологией позволяет улучшить их дожитие и клинические результаты. Тем не менее количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью не уменьшается. Расчетная потребность населения Самарской области в трансплантации сердца составляет не менее 25 операций в год. До 2012 года ежегодно жителям Самарской области выполнялось не более 2 трансплантаций сердца, причем, как правило, пациенты обращались в федеральные центры трансплантации самостоятельно.

Считая трансплантационную помощь жизненно необходимой, по нашей инициативе в Самарской области в 2013 году была начата программа повышения доступности трансплантации сердца. Еженедельно по субботам в Клиниках СамГМУ проводился прием пациентов с хронической сердечной недостаточностью, выполнялись выездные консультации к тяжелым пациентам. Данные пациентов направлялись в федеральные центры трансплантации. За истекшие 5 лет консультировано 228 человек.

В процессе работы команда СамГМУ накопила клинический опыт первичной оценки пациентов с показаниями к трансплантации сердца, оценки наличия у них противопоказаний и их стадирования. Более тесным со временем стало взаимодействие с ФНЦТИО. Реализуется программа внесения пациентов в листы ожидания при активном участии Самарского областного клинического кардиологического диспансера, в котором выявление пациентов с показаниями к трансплантации сердца организовано наиболее последовательно, а также службы санитарной авиации Самарской области, отработавшей технологию транспортировки пациентов в Москву. За период с 2013-го по 2018 год были обследованы и направлены на трансплантацию сердца 30 пациентов жителей Самарской области. Успешно оперированы 27: 25 операций выполнено в НМИЦ ТИО имени В.И. Шумакова, 1 – в НИИ СП имени Н.В. Склифосовского, 1 – в НМИЦ им. В.А. Алмазова. Со статусом экстренности UNOS 1a пациентов не было, со статусом 1b было направлено 11 человек, со статусом 2 – 16 человек. Пять пациентов со статусом 1b транспортировались санитарным автотранспортом по федеральной автодороге M-5 «Урал», семь – железнодорожным транспортом в сопровождении врачебной реанимационной бригады. К сожалению, специальный авиатранспорт для транспортировки пациентов использовать не удалось ни разу. Только в 3 случаях тяжесть состояния пациентов не позволила осуществить их своевременную транспортировку. Годовая выживаемость пациентов составила 89%.

Полученный опыт требует масштабирования данной программы и повышения ее эффективности за счет внедрения транспортного ЭКМО, использования авиации.

ОСОБЕННОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ С РАНЕЕ ИМПЛАНТИРОВАННОЙ СИСТЕМОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

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

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Трансплантация сердца (ТС) остается единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью. Одним из направлений клинического применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при реализации программы ТС является ее использование у потенциальных реципиентов в качестве механической поддержки кровообращения, «моста» к ТС. Имплантация системы ЭКМО в дотрансплантационном периоде позволяет обеспечить гемодинамическую поддержку для восстановления функции органов, дает возможность дождаться оптимального донорского сердца и делает реальным успешное выполнение трансплантации. Вместе с тем с увеличением сроков нахождения пациентов на вспомогательном кровообращении (ЭКМО) существенно возрастают риски возникновения ряда тяжелых осложнений в периоперационном периоде: гемолиза, инфекции в местах канюляций, развития инсульта, нарушения кровоснабжения нижних конечностей, а также невозможность мобилизации пациента. Важнейшим фактором риска в интраоперационном периоде является вероятность развития массивного диффузного кровотечения на фоне коагулопатии, что существенно, в свою очередь, увеличивает вероятность развития полиорганной недостаточности и летального исхода.

Цель исследования: оценка и оптимизация интраоперационной хирургической тактики при выполнении ТС у пациентов с ранее имплантированной системой ЭКМО.

Результаты

Проведен анализ данных 175 реципиентов, которым за период с 2011-го по 2017 г. была выполнена ортотопическая ТС. В качестве моста к ТС всем пациентам на различных сроках в предоперационном периоде была имплантирована система ЭКМО.

На основании анализа данных и по мере накопления хирургического опыта были сформулированы следующие пути оптимизации интраоперационной хирургической тактики при выполнении TC у данной категории пациентов:

- наличие достаточного количества тканей при формировании розеток левого и правого предсердий, а также крупных сосудов: аорты, легочной артерии, верхней и нижней полых вен при выполнении эксплантации сердца реципиента и донора с целью предотвращения дефицита тканей и последующего натяжения анастомозов и обеспечения возможности безопасного наложения дополнительных гемостатических швов;
- при наличии натяжения аортального анастомоза, мисматча диаметров аорт реципиента и донора с целью разгрузки шва анастомоза и обеспечения дополнительного гемостаза рекомендуется создание тефлоновой муфты вокруг сосудистого шва (частичное экзопротезирование аорты);
- формирование тщательного сосудистого шва каждого анастомоза с последовательным и деликатным укладыванием нитей шовного материала;

при формировании анастомоза аорты и легочной артерии использование шовного материала с нитью и иглой малого диаметра (Пролен 5-0) с целью предотвращения прорезывания швов.

С целью оптимизации интраоперационной хирургической тактики при выполнении ТС у реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце с имплантированной системой ЭКМО, рекомендовано:

- с целью минимизации времени ишемии и профилактики хирургических осложнений (кровотечение) следует использовать наиболее подходящую в данных анатомических условиях тактику;
- с целью профилактики инфекционных осложнений в периоперационном периоде следует использовать щадящую хирургическую технику, позволяющую оставлять наименьшее количество некротизированной ткани в ране;
- использование системы для возврата аутологичной крови Cell Saver, позволяющей сократить объем переливания донорской эритроцитарной массы;
- для уменьшения риска развития неконтролируемого интраоперационного кровотечения рекомендуется после постановки пациента в лист ожидания выполнять конверсию антикоагулянтной терапии от варфарина и/или антиагрегантов к применению нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов.

Заключение

Несмотря на наличие рисков, большинство из которых связанно с кровотечением в интраоперационном периоде, применение системы вспомогательного кровообращения (ЭКМО) в качестве моста к трансплантации позволяет дождаться оптимального донорского сердца и обеспечить выполнение успешной ургентной ТС. Соблюдение представленных рекомендаций и оптимизация хирургической тактики позволят существенно минимизировать интраоперационные риски и летальность в данной группе пациентов.

ОСЛОЖНЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Симоненко М.А., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Митрофанова Л.Б., Ситникова М.Ю., Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А.

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

Цель: изучить частоту отторжений трансплантата, васкулопатий аллографта, инфекционных осложнений, онкологических заболеваний в период от 1 года до 6 лет после трансплантации сердца (TC).

Материалы и методы

С января 2010-го по апрель 2018 г. выполнено 100 ортотопических трансплантаций сердца (TC) (возраст -46.5 ± 14 лет; мужчин -72, женщин -28). Причинами развития хронической сердечной недостаточности были ишемическая болезнь сердца (n=49), дилатационная кардиомиопатия (n=31), некомпактный миокард (n=8) и другие (n=12). Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина (такролимус), препараты микофеноловой кислоты/ингибиторы mTOR и глюкокортикостероиды. Индукционная терапия была проведена базиликсимабом (n=79), антитимоцитарным иммуноглобулином (n=20) и ритуксимабом (n=1). Проведен ретроспективный анализ результатов эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ), коронарографий (КАГ), а также частоты развития и структуры инфекционных осложнений, частоты развития онкологических заболеваний у 71 пациента в отдаленном периоде после TC. В анализ не было включено 29 пациентов, в связи с недостижением ими 1 года наблюдения. Результаты ЭМБ оценены по Стэнфордской классификации.

Результаты

По результатам ЭМБ частота развития клеточного отторжения (R2) снижается в динамике $(7.5\% \rightarrow 5.4\%)$, при этом риск развития гуморального отторжения (AMR1, AMR2) выше в отдаленном периоде после ТС $(0.6\% \rightarrow 13.5\%)$.

Время	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
после ТС	(n = 173)	(n = 105)	(n = 58)	(n = 54)	(n = 37)
Результат ЭМБ					
R2	7,5% (n = 13)	6,7% (n = 7)	7% (n = 4)	9,3% (n = 5)	5,4% (n = 2)
AMR1, AMR2	0.6% (n = 1)	6,7% (n = 7)	3,4% (n = 2)	7,4% (n = 4)	13,5% (n = 5)
AMR3	_	_	_	1,9% (n = 1)	_

В период от 2 до 6 лет после ТС трое реципиентов умерли от острого отторжения с дисфункцией трансплантата на фоне нарушения приема иммуносупрессивной терапии и низкой комплаентности. У 11 пациентов выявлено развитие васкулопатии аллографта (у 6 – гемодинамически значимое), в связи с чем пятерым была выполнена коронарная ангиопластика со стентированием. У 3 реципиентов был диагностирован инфаркт миокарда (ИМ). Один пациент умер через 4,5 года после ТС от ИМ на фоне хронического отторжения (донор-специфическое) с прогрессирующим развитием васкулопатии аллографта. В период от 1 до 3 лет после ТС зарегистрировано 32 инфекционных осложнения, потребовавших антибактериальной или противовирусной терапии. Среди них преобладали пневмонии и бронхиты в течение 2 и 3 лет после ТС (n = 23). У одного пациента после ТС имел место цитомегаловирусный гастрит, у одного – цистопиелонефрит с уросепсисом. В срок наблюдения более 3 лет после ТС наблюдались единичные случаи инфекций нижних дыхательных путей. У 21 реципиента длительность наблюдения составила более 5 лет. Среди них диагностировано 2 базалиомы кожи и 1 рак легких. Всем пациентам было проведено хирур-

гическое лечение. Реципиенту с плоскоклеточным раком легких (T2N0M0) была выполнена правосторонняя верхняя расширенная лобэктомия, проведены 7 курсов ПХТ. Несмотря на лечение, пациент умер через 1,5 года.

Выводы

Частота развития инфекций дыхательных путей выше в течение 3 лет после TC. Частота развития гуморального отторжения и васкулопатии аллографта выше в срок более 3 лет после TC. Онкологические заболевания встречаются чаще при наблюдении более 5 лет после TC.

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ДОНОРОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Симоненко М.А., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Рубинчик В.Е., Степанов С.С., Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А.

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

Цель: оценить влияние параметров доноров на результаты после трансплантации сердца (TC). **Материалы и методы**

С января 2010-го по апрель 2018 г. выполнено 100 ортотопических трансплантаций сердца (TC) (возраст -46.5 ± 14 лет; 72 - мужчин, 28 - женщин), из них 5 детей (медиана возраста -15 [10; 16] лет). У 8 пациентов до TC была имплантирована бивентрикулярная поддержка кровообращения Berlin Heart «EXCOR» в качестве «моста к TC». Проведен ретроспективный анализ результатов после TC, оценка влияния характеристик доноров на течение посттрансплантационного периода.

Результаты

Средний возраст доноров составил — 39.4 ± 11 лет. Большинство доноров были мужского пола (n = 64), при этом доноры женского пола были старше (43.7 ± 8.6 и 37.1 ± 11.4 года, p = 0,012). По результатам коронарографии доноров трем реципиентам потребовалось выполнение симультанной ТС и аортокоронарного шунтирования, одному пациенту — ТС и протезирования аортального клапана. У реципиентов мужского пола, которым ТС была выполнена от доноров женского пола, в раннем послеоперационном периоде была большая длительность ИВЛ (5.8 ± 2.2 и 3.1 ± 0.6 дня соответственно, p = 0,005), длительность инотропной поддержки (12.1 ± 2.7 и 6.4 ± 0.5 дня соответственно, p < 0,001) и длительность нахождения в отделении реанимации (AиP) (15.4 ± 2.8 и 9.8 ± 0.7 дня соответственно, p < 0,001). Необходимость длительной инотропной поддержки у доноров коррелирует с увеличением длительности нахождения в AиP реципиентов (11.5 ± 1.0 и 9.2 ± 1.1 дня соответственно, p = 0,045). Через 2 недели после ТС одному пациенту был имплантирован ПЭКС DDDR в связи с суправентрикулярным ритмом у донора и последующим развитием бинодальной слабости. Госпитальная летальность в течение 3 месяцев после ТС составила 10% (n = 10). Выявлена отрицательная корреляционная связь между возрастом доноров и выживаемостью реципиентов после ТС (r = -0.39; p < 0.001).

Выводы

Трансплантация сердца от доноров старше 40 лет ассоциирована со снижением выживаемости реципиентов после трансплантации сердца. Симультанное выполнение трансплантации сердца с аортокоронарным шунтированием позволяет использовать доноров с расширенными критериями, обусловленными значимым стенозом коронарных артерий. Большая длительность лечения в отделении реанимации реципиентов связана с женским полом донора и необходимостью длительной инотропной поддержки у донора.

ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Симоненко М.А., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Степанов С.С., Данилов И.Н., Моносова К.И., Митрофанова Л.Б., Ситникова М.Ю., Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А.

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

Цель: оценить частоту и структуру хирургических вмешательств после трансплантации сердца (TC).

Материалы и методы

С января 2010-го по апрель 2018 г. выполнено 100 ортотопических ТС по бикавальной методике (возраст $-46,5 \pm 14$ лет; мужчин -72), 8 пациентам в качестве моста к ТС была имплантирована механическая бивентрикулярная поддержка кровообращения Berlin Heart «EXCOR». В посттрансплантационном периоде все пациенты находились на диспансерном учете в Центре. Проведен ретроспективный анализ частоты и структуры оперативных вмешательств в разные сроки после ТС.

Результаты

Всего после ТС было выполнено 48 внекардиальных хирургических вмешательств. Показания к 44 из них были определены амбулаторно в рамках диспансерного наблюдения. В течение 1 года преобладали операции по поводу инфекционных осложнений. Наиболее сложными из них были: резекция доли легкого -2, орхэктомия по поводу острого гнойного орхоэпидидимита -3, хирургическое лечение гематогенного остеомиелита – 1, антромастоидотомия по поводу рецидивирующего гнойного мастоидита – 1. В то же время через 1 год и более после ТС превалировали внекардиальные операции неинфекционной этиологии: лапароскопическая холецистэктомия (ЛХТ) по поводу калькулезного холецистита или полипов желчного пузыря (n = 9), удаление пупочной грыжи с пластикой по Мейо (n = 4) и паховой грыжи (n = 3), полипэктомия из толстой кишки (n = 8). У одного пациента через 3 года после TC была выполнена атипичная резекция нижней доли правого легкого, гистологически диагностирован микоз легких. В период от 3 до 6 лет после ТС трем реципиентам проведено хирургическое лечение по поводу онкологических заболеваний различной локализации. Частота всех кардиальных хирургических вмешательств составила 14 случаев. В раннем послеоперационном периоде 4 пациентам выполнена пластика трикуспидального клапана, одному – имплантация ПЭКС. Через 6 месяцев после ТС одному пациенту проведено удаление миксомы с тромбом левого предсердия, осложненное развитием комы III степени с последующим летальным исходом. В период от 1 до 7 лет после TC шести реципиентам было выполнено стентирование по поводу развития васкулопатии аллографта, двум – имплантирован ПЭКС по поводу полной АВ-блокады. Также после ТС выполнено 9 сосудистых вмешательств, среди которых преобладали эндартрэктомия и стентирование сосудов нижних конечностей (n = 6).

Заключение

В течение 1 года после ТС у пациентов высокий риск развития инфекционных осложнений, в то время как в отдаленном периоде увеличивается риск развития васкулопатии аллографта, онкологии и калькулезного холецистита. Диспансеризация пациентов позволяет своевременно выявлять не сердечно-сосудистые осложнения и подготавливать в плановом порядке к оперативному вмешательству.

НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА И ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЕЕ РАЗВИТИЮ

Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Никитина Е.А.¹, Колоскова Н.Н.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена у реципиентов трансплантированного сердца и является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска нежелательных событий, среди которых смерть от всех причин, дисфункция сердечного трансплантата, острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, опасные для жизни нарушения ритма, а также почечная недостаточность. В последние годы в нашей стране и за рубежом активно обсуждается значимость проблемы неконтролируемой АГ на фоне антигипертензивной терапии.

Цель: определить факторы, способствующие развитию неконтролируемой АГ у реципиентов сердца.

Результаты

Спустя 90 дней после трансплантации сердца артериальная гипертензия была выявлена у 151 реципиента, что составило 42.8% от общего числа — 353 наблюдаемых реципиента. У 120 пациентов с АГ на фоне принимаемой антигипертензивной терапии удалось добиться снижения уровня АД (средние цифры — со $160 \pm 15/98 \pm 8$ до $132 \pm 14/78$ мм рт. ст.). У 66.9% пациентов адекватный уровень АД был достигнут на фоне применения комбинации диуретика и ингибитора АПФ, у 14.6% пациентов — диуретика и антагониста кальция, у 13.2% — монотерапии диуретиком; у 5.3% реципиентов достичь целевых значений АД удалось только при использовании комбинации из трех препаратов (диуретика, ингибитора АПФ и антагониста кальция). У 31 (20.5%) из 151 реципиента сердца с АГ спустя 90 дней после трансплантации адекватного контроля АД с помощью медикаментозной терапии не удалось достигнуть.

В группе реципиентов с неконтролируемой АГ комбинацию антигипертензивных препаратов из трех лекарственных средств получали 4 пациента, что составило 12,9% от их общего числа и оказалось значительно больше, чем у реципиентов с контролируемой АГ (6 из 120 пациентов, или 5%) (p = 0.052). Среди реципиентов с неконтролируемой АГ не было пациентов, принимающих диуретик в монотерапии.

Установлено, что 54,8% (17 из 31) реципиентов трансплантированного сердца с неконтролируемой АГ пропускали прием антигипертензивных лекарственных средств по меньшей мере один раз в неделю. Доля таких лиц с контролируемой АГ была меньше – 42 из 120 (35%). Анализ показал, что пропуск приема назначенных антигипертензивных лекарственных средств по меньшей мере раз в неделю увеличивает вероятность развития неконтролируемой АГ в 3,9 раза (95% ДИ = 2,07-7,52, p = 0,01).

20 из 31 реципиента с неконтролируемой АГ (65%) бесконтрольно, не менее двух-трех раз в неделю, дополнительно к назначенной терапии самостоятельно принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в то время как в группе с контролируемой АГ таких пациентов было 52 из 120 (43%). Расчеты показали, что регулярный бесконтрольный прием НПВС почти вдвое повышает риск развития неконтролируемой АГ у пациентов с трансплантированным сердцем: OP = 1,99,95% ДИ = 1,03-3,87, p = 0,04.

В ходе сравнения лабораторных показателей выявлено достоверное различие в уровнях креатинина в крови у реципиентов сердца с контролируемой и неконтролируемой АГ: 106 ± 39 и 191 ± 137 мкмоль/л соответственно (p = 0,002). Спустя 90 дней после трансплантации сердца у 26 из 151 реципиента (17%) с АГ, получающего антигипертензивную терапию, выявлены признаки почечной недостаточности. У 17 пациентов уровень АД достиг целевых значений, у 11 - AД оставалось повышенным. Выявлена достоверная связь случаев почечной недостаточности с неконтролируемой АГ (OP = 2,6, ДИ = 1,3–5,2, p = 0,01). У всех пациентов уровни АД нормализовались на фоне коррекции медикаментозной терапии и проведения разъяснительных бесед с пациентами и их родственниками.

Заключение

У 20,5% реципиентов сердца уровни АД были выше целевых значений на фоне первоначально подобранных доз лекарственных средств. Факторами риска неконтролируемой АГ у реципиентов сердца, получающих антигипертензивную терапию, являются пропуск приема антигипертензивных средств более одного раза в неделю (OP = 3.9, p < 0.001), бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных средств более двух раз в неделю (OP = 1.9, p = 0.04), а также повышение уровня креатинина в крови.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ (ЗПТ) У РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

Поз Я.Л.¹, Строков А.Г.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Алиев Э.З.¹, Догонашева А.А.¹, Скокова А.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Число ежегодно выполняемых трансплантаций сердца (ТС) в НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова превысило 150, а общее их количество достигло 1000. Повреждение почек у реципиентов на всех этапах трансплантации сердца с высокой частотой требует применения разнообразных методов аппаратной ЗПТ.

Целью настоящего исследования был сравнительный анализ результатов применения методов ЗПТ и исходов у реципиентов донорского сердца за периоды 2008–2015 и 2016 – первая половина 2018 гг.

Материалом для исследования явились данные 506 реципиентов, которым ТС была выполнена с 2008-го по 2015 г. (1-я группа больных) и 390 реципиентов, которым ТС была произведена с 1 января 2016 г. по 1 июня 2018 г. (2-я группа). Для проведения заместительной почечной терапии реципиентам сердца применяли все современные методики аппаратной ЗПТ: постоянную веновенозную гемофильтрацию (ПВВГ), постоянную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГДФ), гемофильтрацию и гемодиафильтрацию с аппаратным приготовлением замещающего раствора в процессе процедуры (ГДФ-онлайн), постоянный (медленный) вено-венозный гемодиализ. Для оценки баланса жидкости пациентов использовали биоимпедансную спектрометрию, мониторинг относительного объема крови. В период подготовки к трансплантации, а также интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде применяли преимущественно постоянную вено-венозную гемофильтрацию с постдилюционным замещением. При нормализации гемодинамических показателей и сохраняющейся потребности в ЗПТ проводили гемодиафильтрацию онлайн, продленную до 6–10 часов. После стабилизации общего состояния и перевода из ОРИТ у ряда реципиентов 4-часовые сеансы ГДФ-онлайн 3–5 раз в неделю продолжали до восстановления почечной функции.

Результаты

В период подготовки к трансплантации в ЗПТ нуждались 11 (2,3%) реципиентов сердца. С целью элиминации последствий интраоперационного гемолиза существенно чаще применяли мембранный плазмаферез (рост с 13 до 25% всех реципиентов). Частота применения ЗПТ на этапе подготовки к трансплантации (2,3 и 2,1%) и интраоперационно (2,5 и 2,4%) была сходной в обеих группах реципиентов. Подобная ситуация была характерной и для раннего послеоперационного периода (33,3 и 34,8%). На первый план также выступали экстраренальные показания к ЗПТ – необходимость коррекции электролитных и метаболических нарушений, а также жесткого контроля волемического статуса на стадии восстановления функции сердечного трансплантата. Потребность в интермиттирующих методах ЗПТ в отделении гемодиализа вследствие сохраняющегося нарушения функции почек имела место у 10,3% реципиентов 1-й группы и у 6,9% больных 2-й группы. Функция почек не восстановилась у 11 (2,27%) реципиентов сердца 1-й группы и у 3 (0,77%) реципиентов 2-й группы.

Заключение

ЗПТ в виде постоянных и интермиттирующих методов широко применялась у реципиентов сердца. ПВВГ и ПВВГДФ целесообразно использовать в интра- и начале раннего послеопераци-

онного периода с целью прецизионного управления гемогидробалансом и коррекции выраженных метаболических нарушений. ГДФ-онлайн, как наиболее эффективная интермиттирующая методика, может с успехом применяться после стабилизации функции сердечного трансплантата и при сохраняющемся нарушении функции почек.

Ожидаемого увеличения частоты хронизации почечного повреждения не отмечалось, несмотря на существенный рост числа ТС, в том числе у реципиентов с высоким трансплантационным риском. Такое наблюдение можно объяснить своевременным использованием методик механической поддержки насосной функции сердца и совершенствованием алгоритма применения ЗПТ.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Орлов В.И.¹, Саитгареев Р.Ш.¹, Тюняева И.Ю.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Ввеление

Недостаточность трикуспидального клапана является одним из часто встречаемых вариантов патологии клапанов трансплантированного сердца. По данным различных источников, частота встречаемости этого осложнения трансплантации сердца варьируется от 5,5 до 54%. Описаны хирургические методы коррекции недостаточности трикуспидального клапана, такие как его аннулопластика. В случае развития резистентного к лекарственной терапии порока трикуспидального клапана некоторыми авторами рекомендована ретрансплантация сердца.

Целью исследования явилось изучение распространенности недостаточности трикуспидального клапана у реципиентов сердца в различные сроки после трансплантации.

Материалы и методы

В исследование включено 236 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в период с января 2013 г. по декабрь 2016 г. Среди включенных реципиентов сердца было 207 (87,7%) мужчин и 29 (12,3%) женщин, средний возраст которых составил $46,9 \pm 12$ лет. Основными заболеваниями, определившими показания к ОТТС, были дилатационная кардиомиопатия (КМП) – 57,7%, ишемическая болезнь сердца – 39%, гипертрофическая КМП – 2,5% и рестриктивная КМП – 0.9%.

Результаты

В первый месяц после трансплантации сердца при ультразвуковом исследовании недостаточность трикуспидального клапана была выявлена у 103 реципиентов (43,6%). На фоне проводимой терапии диуретиками в различных сочетаниях с антагонистами кальция и ингибиторами АПФ при обследовании реципиентов спустя год после выполненной трансплантации регургитация на трикуспидальном клапане выявляется у 72 (31,2%) реципиентов, из которых у 16 выявлена впервые. У 45 пациентов имело место уменьшение степени недостаточности до незначительной. При дальнейшем наблюдении за реципиентами, от двух лет и более, у 47 (30,1%) выявлялась значительная степень регургитации на трикуспидальном клапане. В нашем исследовании хирургическая коррекция недостаточности трикуспидального клапана не применялась.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца, что требует более тщательного обследования этой группы пациентов и подбора лекарственной терапии.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА МОЛОДОМУ ЧЕЛОВЕКУ 19 ЛЕТ С ОБШИРНЫМ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ЛИМФОЦИТАРНЫМ МИОКАРДИТОМ

Ильинский И.М.¹, Можейко Н.П.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Колоскова Н.Н.¹, Иванов А.С.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Саитгареев Р.Ш.¹, Попцов В.Н.¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Острый вирусный миокардит может быть причиной внезапной смерти ранее здорового молодого человека. Особенностью нашего наблюдения является то, что у пациента 19 лет после ОРВИ, осложненной вирусным миокардитом, развилась молниеносная сердечная недостаточность. Это потребовало выполнения трансплантации сердца.

Больной 3., 19 лет, до начала 2018 года считал себя абсолютно здоровым, а с января 2018 года после перенесенной ОРВИ появились жалобы на одышку при ходьбе до 500 метров, отеки ног, слабость, боли в правом подреберье. Был госпитализирован в Мытищинскую ГКБ, откуда в связи с неэффективностью консервативной терапии 13.02.2018 года переведен в наш Центр для обследования по программе потенциального реципиента на трансплантацию сердца. Двадцать третьего февраля 2018 года ему была успешно выполнена операция.

Результаты макроскопического исследования

Желудочки сердца массой 460 г, размерами 13×11,5×5 см. Коронарные артерии с гладкой, блестящей интимой, без стенозов. Периметр правого желудочка – 12 см, толщина стенки – 0,3 см. Дилатация полости левого желудочка, периметр 17 см, толщина стенки в области базальных отделов – 2 см. Миокард – бледно-розового цвета. Очаг трансмурального фиброза в передне-боковой стенке с переходом на нижнюю треть межжелудочковой перегородки и верхушку сердца размером 10×6 см, истончение стенки до 0,5 см. Между атрофичными трабекулами – тромботические массы пестрого цвета. Толщина межжелудочковой перегородки – 2 см, трабекулы в области базальных отделов перегородки единичные, эндокард гладкий, белесоватого цвета.

Результаты гистологического исследования

Во всех камерах сердца — склероз эндокарда с распространением на миокард в субэндокардиальной зоне. Белковая дистрофия кардиомиоцитов от легкой до умеренной степени выраженности. Отек интерстиция. Диффузно-очаговый склероз интерстиция. В интерстиции миокарда и в зонах склероза — диффузно-очаговая воспалительная мононуклеарная инфильтрация. Васкулиты. В области передне-боковой стенки левого желудочка, в нижней трети межжелудочковой перегородки и верхушке сердца истончение стенки до 0,5 см. В этих участках стенка состоит из фиброзной ткани, местами видны единичные атрофичные кардиомиоциты. Периваскулярное разрастание соединительной ткани с лимфоидной инфильтрацией.

Патологоанатомический диагноз

Постинфарктный кардиосклероз левого желудочка. Лимфоцитарный миокардит.

Таким образом, у юноши 19 лет, страдавшего постинфарктным кардиосклерозом левого желудочка и вирусным миокардитом, от момента появления признаков сердечной недостаточности до трансплантации сердца прошло менее двух месяцев.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТА QUILTY ПРИ ОСТРОМ ОТТОРЖЕНИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Ильинский И.М.¹, Алексеева Л.С.¹, Можейко Н.П.¹, Миронков Б.Л.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 3}, Захаревич В.М.^{1, 2}, Саитгареев Р.Ш.¹, Попцов В.Н.¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Целью этого исследования было изучение клеточного состава инфильтратов в миокарде и в эффекте Quilty при остром отторжении трансплантированного сердца.

Материалы и методы

Исследование включает материал 112 эндомиокардиальных биопсий с эффектом Quilty, полученных от 85 пациентов (69 мужчин и 16 женщин). Средний возраст мужчин – 46 ± 2 года, а женщин – 39 ± 3 года. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Из парафиновых блоков приготавливали гистологические срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также трихромом по Массону. Для иммунофлуоресцентного метода готовили срезы из нефиксированных замороженных фрагментов эндомиокардиальных биоптатов с помощью криостата и с использованием поликлональных антител определяли фиксацию IgG, IgM, фрагмент комплемента С3с и HLA-DR, а с помощью моноклональных антител к фрагменту комплемента С4d проводили диагностику антителоопосредованного отторжения трансплантированного сердца. Идентификацию клеточного состава в зоне эффекта Quilty осуществляли иммунопероксидазным методом с моноклональными антителами к Т-лимфоцитам (CD3), цитотоксическим / супрессорным Т-лимфоцитам (CD8), натуральным киллерам – HNK-1(CD57), макрофагам (CD68), юным В-лимфоцитам (CD19) и зрелым В-лимфоцитам (CD20). Препараты изучали в светлом поле микроскопа Leica DM 6000В и люминесцентном микроскопе Leica DM4000В. Оценку острого отторжения проводили в соответствии с рекомендациями ISHLT-2004.

Результаты

В сроки до одного года после трансплантации сердца при эффекте Quilty в эндокарде и миокарде эндомиокардиальных биоптатов не обнаружена фиксация C4d-компонента комплемента, а также иммуноглобулинов различных классов, независимо от степени острого клеточного отторжения (G0R–G3R). При всех степенях острого клеточного отторжения в зоне эффекта Quilty эндокард и миокард в основном инфильтрированы Т-лимфоцитами (цитотоксические / супрессорные клетки и натуральные киллеры) и макрофагами, а количество В-лимфоцитов небольшое.

Заключение

При остром клеточном отторжении в морфогенезе эффекта Quilty не принимают участия гуморальные факторы, по своему характеру он представляет собой очаговый эндокардит. Клеточная инфильтрация состоит преимущественно из Т-лимфоцитов и макрофагов; содержание В-лимфоцитов незначительно.

ФОРМИРОВАНИЕ ПАНЕЛИ МИКРО-РНК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Важнейшей задачей при ведении реципиентов трансплантированного сердца является как можно более ранняя диагностика развивающихся осложнений, в первую очередь, отторжения трансплантата. Активные поиски неинвазивных методов выявления патологии трансплантата как альтернативы или дополнения к эндомиокардиальной биопсии позволили выявить ряд эффективных биомаркеров, однако ни один из них в достаточной мере не отвечает поставленной задаче. Особый интерес для идентификации неинвазивных и надежных биомаркеров для раннего выявления отторжения сердечного трансплантата представляют микро-РНК. Это малые некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов. Возможность точного и быстрого определения содержания микро-РНК в биологических жидкостях в сочетании с их тканевой и нозологической специфичностью делает их перспективными кандидатами на роль биомаркеров патологии сердечного трансплантата.

В настоящей работе приведены обоснование отбора конкретных микро-РНК для диагностики патологии сердечного трансплантата и оценка методических особенностей определения этих молекул в плазме крови реципиентов сердца. Описано более 20 микро-РНК, изменение концентрации которых так или иначе связано с патологией сердечного трансплантата. Отбор конкретных тестов на микро-РНК для создания диагностической панели производили с учетом следующих данных:

- микро-РНК-142-3р специфична для гематопоэтических тканей; экспрессируется на Т-лимфоцитах, играющих основную роль в развитии острого клеточного отторжения; тот факт, что микро-РНК-142-3р происходит из иммунных клеток, а не из ткани трансплантата, позволяет предположить возможность прогнозирования отторжения еще до повреждения самого органа;
- микро-РНК-101-3р участвует в регуляции процессов фиброзирования, в том числе за счет ингибирования экспрессии ТGF-β1 и его рецептора ТGF-βRI;
- микро-РНК-27а-3р оказывает негативное влияние на экспрессию ТGF-β;
- микро-РНК-424-5р секретируется эндотелиальными клетками легочных артерий и играет важную роль в патогенезе легочной гипертензии;
- микро-РНК-339-3р ингибирует специфический белок Sirtuin 2 (SIRT2), который локализуется в цитоплазме кардиомиоцитов и замедляет процесс гипертрофии миокарда.

Таким образом, был составлен набор из пяти микро-РНК (микро-РНК-142-3р, микро-РНК-101-3р, микро-РНК-424-5р, микро-РНК-27а-3р и микро-РНК-339-3р), потенциально перспективный для выявления патологии сердечного трансплантата.

Для оценки методических особенностей исследования микро-РНК использовали наборы miScript PCR StarterKit (QIAGEN, США), включающие реагенты для обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени: реакционную смесь, обратную транскриптазу, высокоспецифичные буферы, а также праймеры для обнаружения двух микро-РНК человека: RNU6B (RNU6-2) и микро-РНК-15а. Для настройки и оптимизации количественной оценки микро-РНК использовали микро-РНК-15а и RNU6B (RNU6-2). Выбор именно

указанных микро-РНК в качестве тестовых маркеров обоснован их высокой экспрессией в тканях и клетках человека.

Методику апробировали в 10 образцах плазмы крови реципиентов сердца. Выделение микро-РНК проводили из 100 мкл плазмы с использованием протокола выделения «QIAGEN Supplementary Protocol Sample and Assay Technologies Purification of total RNA, including small RNAs, from serum or plasma using the miRNeasy MiniKit».

Для проведения реакции обратной транскрипции и получения комплементарной ДНК (кДНК) использовали выделенные образцы с тотальной РНК. Каждую полученную пробу с кДНК исследовали в серии разведений: 1:30, 1:50, 1:100, 1:1000. Последующую детекцию проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 BIORAD.

Микро-РНК-15а обнаруживалась во всех пробах в разведениях 1:100 и 1:1000. RNU6В не была обнаружена ни в одной из проб, что, вероятно, связано со слабой экспрессией данной микро-РНК в плазме крови.

Заключение

В результате предварительного анализа составлена панель из пяти микро-РНК, потенциально значимых для диагностики патологии сердечного трансплантата. Определение микро-РНК в плазме крови реципиентов сердца возможно при условии эмпирического подбора оптимального разведения исследуемого материала.

УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3 В ПЛАЗМЕ КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА В ОТЛИЧИЕ ОТ УРОВНЯ ST2 НЕ КОРРЕЛИРУЕТ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНОГО БИОПТАТА

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Введение

Разработка малоинвазивных методов выявления патологий трансплантированного сердца позволяет улучшить раннюю диагностику отторжения и потенциальное снижение числа инвазивных диагностических вмешательств. Ранее нами были определены диагностические характеристики биомаркера ST2 и мультимаркерных комплексных тестов, содержащих ST2, при отторжении сердечного трансплантата. Одним из новых перспективных биомаркеров развития и тяжести сердечной недостаточности (СН), а также развития фиброза является галектин-3. Однако данных об эффективности галектина-3 как биомаркера отторжения сердечного трансплантата недостаточно.

Цель: оценить содержание галектина-3 в плазме крови у реципиентов сердца с наличием морфологических признаков отторжения трансплантата и без таковых и определить потенциальную значимость галектина-3 для диагностики острого отторжения трансплантированного сердца.

Методы

Обследованы 26 пациентов после ТС в возрасте от 17 лет до 71 года (47,90 \pm 13,40), 22 мужчины и 4 женщины. У 15 пациентов причиной развившейся терминальной СН была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 11 - ишемическая болезнь сердца (ИБС). Концентрации галектина-3 и ST2 в плазме крови измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) и Presage ST2 (Critical Diagnostics, San Diego, CA).

Результаты

Уровень галектина-3 у пациентов варьировал в диапазоне от 10,90 до 60 нг/мл, медиана составила 28,68 нг/мл, уровень ST2 — от 9,03 до 200 нг/мл, медиана составила 34,50 нг/мл. У 18 реципиентов было выявлено острое клеточное отторжение. Медианы галектина-3 в группе пациентов с отторжением и без отторжения достоверно не различались (28,74 [22,24; 35,39] и 28,84 [21,79; 35,40] нг/мл; p > 0,05). Медианы ST2 у пациентов с отторжением и без отторжения достоверно различались (36,83 [19,15; 59,10] и 30,70 [18,82; 55,61] нг/мл; p = 0,002).

Уровень галектина-3, определяемый в день эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), в отличие от уровня ST2 не коррелировал с ее результатами: не выявлено достоверных различий в образцах крови пациентов с отторжением и без такового. Среди пациентов с низким (ниже медианы) и высоким (выше медианы) уровнем галектина-3 не было выявлено достоверных различий в количестве пациентов с отторжением и без такового: 56 и 56% соответственно. Среди пациентов с высоким (выше медианы) уровнем ST2 отторжение имело место у 87,5% реципиентов, с низким (ниже медианы) — у 25%. Среди пациентов с высоким (выше медианы) уровнем обоих биомаркеров отторжение имело место у 75% реципиентов. Среди пациентов с низким (ниже медианы) уровнем обоих биомаркеров отторжение было у 12% реципиентов.

Выводы

Уровень галектина-3 не коррелирует с результатами ЭМБ, однако совместное определение уровней галектина-3 и ST2 может иметь диагностическое значение при выявлении пациентов с низкой вероятностью наличия признаков отторжения.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТТОРЖЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

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

¹ ГБУЗ «ККБ № 1 имени профессора С.В. Очаповского», Краснодар

Введение

В первый год после трансплантации сердца (ТС) острое клеточное отторжение развивается у 20–40% реципиентов, острое гуморальное отторжение встречается у 10%. Результаты ТС обусловлены особенностями взаимодействия организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимися в отторжении трансплантата.

Цель исследования: оценить влияние пред- и посттрансплантационных факторов на развитие клеточного и гуморального отторжения.

Материалы и методы

В ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» проанализировано 185 реципиентов сердечного трансплантата с марта 2010-го по апрель 2018 года. Выделены 2 группы реципиентов: с клеточным и гуморальным отторжением. Группу реципиентов с гуморальным отторжением составили 39 человек, возраст 50,74 ± 1,8 года; из них 30 мужчин и 9 женщин. Причиной ТС в 24 случаях была ДКМП, в 14 – ИБС. Группу с клеточным отторжением составили 47 реципиентов, возраст 53 ± 1,7 года; из них 37 мужчин и 10 женщин. Причиной ТС в 22 случаях явилась ДКМП, в 18 случаях – ИБС, в 6 случаях – пороки сердца. Среди факторов развития отторжения сердечного трансплантата оценивали: возраст, пол, наличие антител после ТС, развитие болезни коронарных артерий сердечного трансплантата (БКАТС), группу крови, резус-фактор, уровень общего холестерина, развитие пневмонии. В исследовании использовали клинический, лабораторный и инструментальный, статистический методы. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10,0 для Windows.

Результаты исследования

Среди изучаемых факторов риска отторжения сердечного трансплантата наиболее статистически значимые корреляции при уровне значимости р < 0.05 соответствовали времени после трансплантации сердца (r-0.29), БКАТС (r-0.5), статусу до трансплантации (r-0.44), уровню холестерина (0.4). Пол, возраст, резус-фактор, группа крови, причина трансплантации сердца, антитела после ТС, развитие пневмонии не имели значимого влияния на развитие клеточного и гуморального отторжения.

Заключение

Проведена оценка степени риска отторжения каждого из рассматриваемых факторов отторжения. Разработана модель прогнозирования развития отторжения на основе анализа факторов риска.

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар

ВРЕМЕННАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК МОСТ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Петрович Н.С., Ярош Р.Г., Шестакова Л.Г., Островский Ю.П.

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

Актуальность

Трансплантация сердца – наиболее эффективный метод лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН). У потенциальных реципиентов с полиорганной дисфункцией и нестабильной гемодинамикой, рефрактерной в течение 24–48 часов к максимальным дозам кардиотонических препаратов, временная механическая поддержка кровообращения (МПК), а именно устройства моно- и бивентрикулярного обходов желудочков, экстракорпоральная мембранная оксигенация или полное искусственное сердце, остается единственным способом восстановления и поддержки системной гемодинамики, обеспечивающим возможность последующего выполнения трансплантации сердца.

Цель: оценка эффективности методов временной механической поддержки кровообращения в предоперационном периоде трансплантации сердца.

Методы

В исследовании проведен ретроспективный одноцентровой анализ 14 пациентов 1–2-го уровня по шкале INTERMACS с временной МПК в период 2009 – апрель 2017 гг. 28,6% имели в анамнезе предшествующие операции на сердце. Средний возраст – $39,9 \pm 19$ лет. В 35,7% (n = 5) случаев использовались системы поддержки желудочков сердца Centrimag Levitronix. В 64,3% (n = 9) случаев применялась периферическая экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании со следующими методами инвазивной разгрузки левого желудочка: атриосептотомия (n = 6), дренирование ЛЖ (n = 2) и внутриаортальная баллонная контрпульсация (n = 1). У 4 пациентов с ЭКМО проводилась селективная антеградная перфузия нижней конечности. В 50% (n = 7) потребовалось проведение заместительной почечной терапии, в 1 случае – заместительной печеночной терапии.

Результаты

Временная МПК применялась у 4,8% реципиентов сердца. Основная патология: 57,14% — ДКМП, 28,57% — ИКМП, 7,14% — острый ИМ, 7,14% — посткардиотомный синдром малого сердечного выброса. Исходные условия подключения МПК: систолическое АД 88 \pm 19 мм рт. ст. на фоне кардиотонической поддержки (100%), СИ 2,13 \pm 0,51 π /мин/м², ДЛА 50,1 \pm 11,5 мм рт. ст., ДЗЛА 22,5 \pm 6,6 мм рт. ст., индекс Вуда 4,9 \pm 1,8, ФВлж 16,8 \pm 5,6%, ФВпж 30,5 \pm 6,5%, УОлж 48,7 \pm 23 мл, проВNР 1041 пг/мл, рН 7,3 \pm 0,1, ВЕ — 6,5 \pm 6,1 ммоль/л, лактат 6,2 \pm 3,7 ммоль/л, АСТ 530 Ед/л, АЛТ 771,2 Ед/л, ЛДГ 823 Ед/л, билирубин 75,9 мкмоль/л. Средняя продолжительность МПК — 14,5 \pm 7,2 сут (20 ч — 26 сут). В 11 случаях выполнена пересадка сердца. В 1 случае выполнен переход на длительный обход ЛЖ. Госпитальная выживаемость составила 78,6%.

Выводы

Временная МПК как мост к трансплантации сердца успешно применяется у пациентов 1–2-го уровня по шкале INTERMACS, что особенно значимо в условиях нехватки донорских органов. Применяемые методы обеспечивают сохранение жизнеспособности организма в целом, коррекцию кардиальной дисфункции и нормализацию метаболизма, предотвращают нарушение функциональной деятельности других органов и улучшают общее клиническое состояние, что дает возможность подготовиться к ортотопической трансплантации сердца.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Петрович Н.С., Шестакова Л.Г., Ярош Р.Г., Островский Ю.П.

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

Актуальность

Дисфункция сердечного трансплантата (ДСТ) — основной фактор риска летального исхода в первые 30 дней послеоперационного периода, требующий применения различных методов вспомогательного кровообращения. Причиной развития ДСТ может быть недостаточная защита миокарда, высокая легочная гипертензия, иммунологические проблемы и возможные инфекционные осложнения. Дифференцировать этиологические факторы зачастую достаточно сложно. Спектр клинического проявления дисфункции (изолированная дисфункция ЛЖ и/или ПЖ) влияет на выбор наиболее подходящего метода временной механической поддержки.

Цель: оценить эффективность применения различных методов вспомогательного кровообращения в послеоперационном периоде трансплантации сердца.

Материалы и методы

Ретроспективно исследован 21 реципиент с развившейся дисфункцией сердечного трансплантата. Средний возраст -48.4 ± 12.4 года. Примененные методы ВК: экстракорпоральная мембранная оксигенация -61.9% (n = 13), обход правого желудочка -14.3% (n = 3), внутриаортальная баллонная контрпульсация -4.8% (n = 1), комбинация методов -19% (n = 4). Обходы ПЖ были подключены центрально, ЭКМО - периферически пункционным (чрескожным) либо хирургическим (открытым) способом в 14 случаях, в трех наблюдениях - центрально. Для предотвращения ишемии нижних конечностей на фоне периферического ЭКМО 4 пациентам проводилась дистальная селективная антеградная перфузия. В 23,8% в связи с выраженными метаболическими нарушениями и нарастанием признаков почечной недостаточности потребовалась заместительная почечная терапия.

Результаты

В Республике Беларусь за период с 2009-го по апрель 2018 г. было проведено 293 трансплантации сердца. Дисфункция трансплантата развилась у 7,17% реципиентов сердца. Показания для подключения МПК: время ишемии донорского сердца $206,33 \pm 53,18$ мин, ФВлж $45,8 \pm 11,6\%$, ФВпж $35,9 \pm 11\%$, СИ $1,47 \pm 0,22$ л/мин/м², ЦВД $11,7 \pm 5,7$ мм рт. ст., ДЗЛА $18,1 \pm 11,7$ мм рт. ст. Средняя продолжительность поддержки составила $148,7 \pm 49,6$ часа. В 71,4% случаев удалось успешно отключить пациентов от механической поддержки. Одному пациенту была выполнена ретрансплантация сердца. Госпитальная выживаемость 47,6%. Ведущими причинами летальных исходов явились сепсис, полиорганная недостаточность и ДВС-синдром. Однолетняя выживаемость составила 90% (9/10).

Вывод

Вспомогательное кровообращение – достаточно эффективный метод восстановления функции сердечного трансплантата, позволяющий поддержать жизнедеятельность организма, системную гемодинамику, предупредить развитие необратимой полиорганной недостаточности и подготовить реципиента к ретрансплантации в случае ее необходимости. Выбор метода определяется технической оснащенностью клиники и опытом команды специалистов, обеспечивающих лечение и реабилитацию пациентов с механической поддержкой кровообращения.

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА

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

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

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

Материалы и методы

Проанализированы данные 50 ортотопических трансплантаций сердца, выполненных в клинике Мешалкина в период с 2013 г. по настоящее время. Проведено сравнение непосредственных результатов трансплантации сердца с холодовой ишемией трансплантата менее 5 часов (изъятие в пределах г. Новосибирска – І группа, 25 человек) и трансплантации сердца с использованием дистанционного изъятия с холодовой ишемией более 5 часов – ІІ 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 ± 3,5 года.

Результаты

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

Заключение

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

КОРРЕКЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ СЕРДЦА

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

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

Трансплантация сердца в настоящее время является «золотым стандартом» для лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Однако у значительного числа потенциальных реципиентов донорского сердца высокое сосудистое сопротивление малого круга кровообращения (ЛСС) является серьезным препятствием к выполнению трансплантации сердца. Имплантация систем долговременной механической поддержки сердца позволяет существенно снизить сосудистое сопротивление малого круга, таким образом подготовив пациентов к успешной трансплантации сердца.

В НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина долговременная механическая поддержка применялась у 31 больного (27 мужчин и 4 женщины) с тяжелой застойной сердечной недостаточностью ФК IV по NYHA, рефрактерной к медикаментозной терапии. Причиной сердечной недостаточности в 24 случаях явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 7 случаях — тяжелая постинфарктная сердечная недостаточность. При обследовании у большей части пациентов выявлена высокая легочная гипертензия (АД в ЛА $51,2\pm11$ мм рт. ст.), существенное повышение сопротивления малого круга кровообращения (ЛСС $5,4\pm2,3$ ед. Вуда), что является противопоказанием к трансплантации сердца.

У пациентов с выраженной дисфункцией левых и правых отделов сердца (КДО ЛЖ 254 \pm 97 мл; ФВ ЛЖ 11 \pm 2%, КДО ПЖ 111,8 \pm 32 мл; ФИП ПЖ 19,6 \pm 3,9%) применяли бивентрикулярную поддержку: система «EXCOR» у 7 пациентов, и бивентрикулярная поддержка аксиальными насосами у 1 пациентки. При сохранной систолической функции правого желудочка, применялись обходы левого желудочка (системы «INCOR» в 12 случаях системы «АВК-Н» в 10 случаях, «Неагт Mate 2» в 1 случае). Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца (КДО ЛЖ 287 \pm 68 мл, ФВ ЛЖ 16,5 \pm 5%) при умеренных функциональных изменениях правых отделов сердца (КДО ПЖ 79,8 \pm 21,8 мл; ФИП ПЖ 31,8% \pm 11,3%).

На фоне механической поддержки сердца отмечено уменьшение объема полостей сердца (КДО ЛЖ с 283 до 197 ± 76 мл), восстановление систолической функции правого желудочка (ФИП ПЖ с 31,8 до $44 \pm 16\%$), снизилось давление в легочной артерии (АД в ЛА с $51,2 \pm 11$ до 30 ± 4 мм рт. ст.) и сосудистое сопротивление (ЛСС с $5,4 \pm 2,3$ до $1,6 \pm 0,8$ ед. Вуда). Продолжительность механической поддержки сердца составила от 17 до 948 суток. Тринадцати больным (42%) выполнена трансплантация сердца. Три пациента в настоящее время находятся на механической поддержке.

Наш опыт демонстрирует, что для пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, имеющих высокое ЛСС, имплантация систем долговременной механической поддержки сердца приводит к нормализации сопротивления малого круга кровообращения и может служить эффективным мостом к выполнению трансплантации сердца.

ОЦЕНКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА С ИБС, ОСЛОЖНЕННОЙ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Саховский С.А., Изотов Д.А., Миронков Б.Л.

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

Хроническая застойная сердечная недостаточность (СН), согласно данным крупных эпидемиологических исследований, в большинстве случаев является осложнением ишемической болезни сердца (ИБС). Консервативное лечение не всегда эффективно и требует частых повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН, что сопровождается высокими затратами на лечение. Трансплантация сердца (ТС) как радикальный метод коррекции ХСН не всегда доступна по причинам дефицита донорских органов и противопоказаний к ТС, что позволяет рассматривать реваскуляризацию коронарных артерий либо как этап в лечении ХСН при ИБС, либо как основной патогенетический вариант коррекции.

Цель: оценить клиническую эффективность выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у потенциальных реципиентов сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

Материалы и методы

Представлены результаты ретроспективного наблюдения 76 пациентов с ХСН III ФК по NYHA и 36 пациентов с ХСН IV ФК по NYHA, которым было выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство. Продолжительность наблюдения составила от 6 до 160 месяцев. Возраст пациентов (мужчин - 108, женщин - 4) на момент выполнения ЧКВ составлял $61,7 \pm 0,62$ года (от 33 до 76). Определяли продолжительность жизни и ЭхоКГ-параметры левого желудочка (ЛЖ) сердца.

Результаты

Повторная реваскуляризация потребовалась 17% пациентов. Из 112 пациентов из исследования выбыло 38 человек. По причине прогрессирования ХСН 18 из них была выполнена ТС; 20 пациентов умерло от разных причин, из которых сердечно-сосудистые события были у 16 человек. У оставшихся 66% (n = 76) пациентов эндоваскулярная реваскуляризация способствовала обратному ремоделированию ЛЖ при выраженном ишемическом поражении миокарда. Данный эффект проявлялся в ближайшие дни после ЧКВ и сохранялся в отдаленном периоде. Улучшение кинетики миокарда по критериям степени нарушения движения стенки ЛЖ и его систолического утолщения наблюдалось через 6 месяцев после ЧКВ и составляло 13–16% от исходного уровня. Предполагается, что в отдаленном периоде в насосную функцию ЛЖ включалась ½ часть сердечной мышцы, которая до реваскуляризации могла быть определена как жизнеспособный миокард.

Заключение

Реваскуляризация миокарда при ИБС, осложненной ХСН, путем ЧКВ позволяет в большей части наблюдений увеличить продолжительность жизни и повысить ее качество у пациентов данной категории. В 25% случаев реваскуляризация оказалась малоэффективна и не позволила получить устойчивое позитивное ремоделирование с положительным клиническим эффектом.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Попцов В.Н., Головинский С.В., Нечаев Н.Б., Беликова А.В.

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

Введение

Выполнение трансплантации легких (ТЛ) у пациентов с различными заболеваниями легких (первичная легочная артериальная гипертензия (ПЛАГ), легочный фиброз, лимфангиомиоматоз и др.), сопровождаемыми развитием высокой легочной гипертензии, сопряжено с повышенным риском отягощенного течения периоперационного периода.

Целью исследования явился анализ течения периоперационного периода при ТЛ у реципиентов с высокой предтрансплантационной ЛГ, критерием которой считали повышение уровня систолического давления легочной артерии выше 60 мм рт. ст.

Материалы и методы

В исследование включили 14 реципиентов (мужчин – 4, женщин – 10) в возрасте от 9 до 54 лет ($28,2\pm3,7$), которым была выполнена ТЛ в период с 2014-го по 2018 г., что составило 33,3% от общего количества ТЛ за анализируемый период. Основными заболеваниями являлись: идиопатическая (первичная) легочная гипертензия (n=8; 57,1%), муковисцидоз (n=2; 14,3%), идиопатический легочный фиброз (n=2; 14,3%), лимфангиомиоматоз (n=1; 7,1%), врожденная аномалия легких, синдром Протея (n=1; 7,1%).

Результаты

Два реципиента перед ТЛ нуждались в интенсивной терапии в условиях ОРИТ, включая кардиотоническую и/или вазопрессорную терапию (n = 2), ингаляционную терапию оксидом азота (n = 2), механическую поддержку системной гемодинамики и легочного газообмена метом периферической веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (BA ЭКМО) (n = 1) продолжительностью предтрансплантационного применения 6 суток. 13 реципиентам (92,9%) была выполнена последовательная двусторонняя ТЛ, 1 реципиенту (7,1%) – односторонняя ТЛ. В интраоперационном периоде ВА ЭКМО применили у 11 из 14 пациентов, включая 8 наблюдений с периферической методикой канюляции. У 3 реципиентов ТЛ осуществляли в условиях центральной ЭКМО с последующим переходом на вено-венозную ЭКМО по окончании пришивания легочных трансплантатов. Продолжительность послеоперационной ИВЛ составила 6,7 суток, в том числе у 6 реципиентов – до 1 суток, у 2 реципиентов – от 1 до 3 суток, у 6 реципиентов – более 3 суток. Пункционную трахеостомию выполнили 5 (45,5%) реципиентам. В 100% наблюдений в раннем посттрансплантационном периоде применили кардиотоническую терапию допамином $(4.3 \pm 0.6 \text{ мкг/кг/мин} - \text{усредненная дозировка})$ и/или добутамином $(4.1 \pm 0.9 \text{ мкг/кг/мин} - \text{усред$ ненная дозировка), продолжительность которой составила 3,4 ± 0,7 суток. Продолжительность лечения в условиях ОРИТ составила 6.1 ± 2.7 суток. Госпитальная летальность составила 14.3%(n = 2). Причинами летального исхода в госпитальном периоде являлись: инфаркт головного мозга (n = 1), синдром полиорганной недостаточности (n = 1). Продолжительность госпитализации после ТЛ у выживших реципиентов (n = 12) составила 32.4 ± 4.7 суток. Причинами отдаленной летальности явилась хроническая дисфункция легочного трансплантата (n = 1).

Заключение

Подготовка и выполнение ТЛ у реципиентов с предсуществующей высокой легочной гипертензией сопряжена с развитием перитрансплантационных расстройств центральной гемодинамики и необходимостью управления насосной функцией правого и левого желудочков сердца, включая применение медикаментозной и механической поддержки кровообращения.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ	ПЕЧЕНИ
	ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

МЕТОДИКА КАВАЛЬНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ОТ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРА — ВЫБОР ХИРУРГА ИЛИ АНЕСТЕЗИОЛОГА

Готье С.В.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Корнилов М.Н.¹, Пчельников В.В.¹, Зубенко С.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

С момента начала клинической трансплантации печени, впервые осуществленной Т. Starzl в 1963 году, собственно техника операции постоянно пересматривалась и совершенствовалась. В настоящее время методика имплантации печени хорошо разработана, и применяются ее различные модификации. Длительное время дискутабельным оставался вопрос о применении обходного вено-венозного шунтирования, но достижения современной анестезиологии и реанимации позволяют пересмотреть хирургическую тактику при выполнении оперативного вмешательства. В данной работе представлены современные подходы к взаимодействию хирурга и анестезиолога при трансплантации печени от посмертного донора.

Материалы и методы

С января 2016-го по май 2018 года в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 150 трансплантаций печени от посмертного донора. Средний возраст реципиентов составил 42 [31–53] года. Все реципиенты разделены на 2 группы в зависимости от методики кавальной реконструкции: Группа I («классическая методика») — 140 (93,4%) наблюдений, группа II — варианты методики Piggy-Back (с сохранением нижней полой вены) — 10 (6,6%) наблюдений.

Результаты

Методика имплантации печени определяет, в первую очередь, продолжительность периода вторичной тепловой ишемии трансплантата. В нашем исследовании в группе I данный показатель составил 18 минут [16–24], в группе II – 15 минут [13–20] (р < 0,05). Показатель общей продолжительности операции находился на уровне 240 минут [180–360] и не зависел от варианта восстановления эфферентного кровотока. После окончания этапа мобилизации печени во всех случаях проводился тест с пережатием НПВ. Переход к методике с сохранением нижней полой вены был обусловлен невозможностью поддержания системной гемодинамики, несмотря на интенсивную интраоперационную терапию (волемическая нагрузка, вазопрессорная и/или кардиотоническая терапия). Из 10 наблюдений II группы только в 5 случаях показанием к сохранению нижней полой вены (НПВ) являлась гемодинамическая нестабильность.

Заключение

В настоящее время вариант кавальной реконструкции нами определяется исходя из принципа наименьшей продолжительности оперативного вмешательства как основного фактора, влияющего на течение раннего послеоперационного периода, а операцией выбора является «классическая» методика имплантации. В то же время при невозможности поддержания удовлетворительных параметров гемодинамики должен быть предусмотрен переход к методикам с сохранением нижней полой вены.

ПРИМЕНЕНИЕ DONOR RISK INDEX ДЛЯ ОБЪЕКТИВНОЙ ПРОСПЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ПЕЧЕНОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Готье С.В.^{1, 2}, Корнилов М.Н.¹, Круглов Д.Н.¹, Зубенко С.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Понятие donor risk index (DRI) более 10 лет применяется в органном донорстве для оценки печеночного трансплантата и включает в себя 7 факторов, коррелирующих с дисфункцией трансплантата в послеоперационном периоде. К ним относятся: демографические факторы (возраст, рост, раса), причина смерти донора (цереброваскулярные заболевания либо причины, не связанные ни с травмой, ни с сосудистыми заболеваниями, в эту же группу авторы отнесли доноров после остановки кровообращения), сплит-трансплантация.

С момента первых публикаций, учитывая методику расчета, DRI воспринимался как показатель для ретроспективной оценки. Наш опыт показывает, что Donor Risk Index может успешно применяться и для проспективной оценки при принятии решения о пригодности печеночного трансплантата.

Материалы и методы

В исследование включено 100 операций трансплантации печени от посмертного донора, выполненных в период с января 2016 года по декабрь 2017 года. Из 100 трансплантатов 16% соответствовали «идеальному» донору, остальные имели хотя бы 1 критерий, позволяющий отнести донора к донору с расширенными критериями. Для оценки печеночного трансплантата нами введены понятия «допустимый DRI» (предполагаемое значение, находящееся в пределах 1,6) и «пороговый DRI» (предполагаемое значение, ограниченное 2,0). Пределы параметров установлены исходя из расчетных показателей выживаемости для разных значений индекса. Медиана значения DRI составила 1,39 [1,11–1,63].

Результаты

При оценке печеночного трансплантата выделяются 2 категории факторов, используемых при расчете DRI и обуславливающих начальную функцию трансплантата: немодифицируемые – возраст, причина смерти и т. д., и модифицируемые – время холодовой ишемии. Первичная оценка потенциального донора позволяет получить значение немодифицируемых факторов и произвести первоначальную селекцию печеночного трансплантата. На втором этапе производится предварительный расчет времени холодовой ишемии, как модифицируемого фактора. Производится подбор предельного времени холодовой ишемии для данного трансплантата, и предполагаемое окончательное значение donor risk index. При значении индекса в пределах порогового значения и удовлетворительной визуальной оценке органа принимается решение об изъятии печени.

Заключение

Применение системы оценки с использованием индекса DRI позволяет объективно оценить печеночный трансплантат и снизить риск отсутствия начальной функции трансплантата.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Кузнецова Н.К., Журавель С.В., Уткина И.И.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Внедрение современных технологий и совершенствование хирургической техники при трансплантации печени способствует тому, что массивная интраоперационная кровопотеря (>40% ОЦК) становится редким событием.

Интраоперационная массивная кровопотеря влечет за собой значительную гемотрансфузию, что, в свою очередь, приводит к развитию осложнений в послеоперационном периоде, удлинению сроков выздоровления, ухудшению результатов лечения, повышению летальности.

Целью нашей работы явилось изучение показателей возраста, оценки MELD, предоперационного уровня Hb, MHO, количества тромбоцитов, уровня креатинина, альбумина, а также наличия асцита у пациентов с массивной интраоперационной кровопотерей.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ 254 трансплантаций печени, выполненных в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского за период с 2014-го по 2017 год.

Результаты

Из 254 операций 25 (9,8%) сопровождались массивной кровопотерей — с медианой 3500 и межквартильным размахом (3100; 5800) мл. Объем интраоперационной аллогенной гемотрансфузии составил: эритроцитарная масса — 1075 (542,5; 1357,25) мл, СЗП — 1655 (1515; 2265) мл, тромбоконцентрат — 300 (200; 400) мл. Во всех случаях использовалась аппаратная реинфузия аутоэритроцитов — 1240 (950; 1800) мл.

Медиана возраста у этих 25 пациентов составила 44 года с межквартильным размахом (35; 51). У 3 (12%) из 25 пациентов текущая операция была повторной трансплантацией. У 11 (44%) из 25 определялся асцит. Оценка MELD составила 16 (15; 18).

Медиана уровня Hb - 112 (100; 126,5) г/л, MHO - 1,65 (1,4; 1,8), количества тромбоцитов - 64 (48; 95)×10⁹/л, уровня креатинина - 82 (65; 97) мкмоль/л, альбумина - 30 (27,6; 32,4) г/л.

В послеоперационном периоде у 16 (64%) из 25 пациентов развились тяжелые и жизнеугрожающие осложнения (инфекция, сепсис, полиорганная недостаточность); 6 (24%) из 25 умерли в ближайшем послеоперационном периоде.

Выводы

9,8% трансплантаций печени, выполненных за период 2014—2017 гг. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, сопровождались массивной кровопотерей и гемотрансфузией. Среди пациентов этой группы зарегистрированы высокая частота инфекционно-септических осложнений и высокая смертность в раннем послеоперационном периоде. Повторная трансплантация печени, наличие предоперационного резистентного асцита и тромбоцитопении ниже 70×10⁹/л явились факторами риска развития массивной интраоперационной кровопотери.

ОПТИМИЗАЦИЯ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Герасимова О.А., Гранов Д.А., Суслов Д.Н., Жеребцов Ф.К., Марченко Н.В., Боровик В.В., Шаповал С.В., Тилеубергенов И.И.

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

С 2012 г. в РНЦРХТ наблюдение за больными в листе ожидания и после трансплантации печени (ТП) осуществляется по генеральному тарифному соглашению с Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга как МЭС помесячного наблюдения «Амбулаторное ведение больного в листе ожидания печеночного трансплантата» и «Амбулаторное ведение больного с пересаженной печенью». За этот период центру начисляются 2354,6 и 9673,8 руб. соответственно.

Лист ожидания ТП формируется на основании общепринятых критериев отбора больных, всем оформляется протокол ВМП и регистрируется в базе данных МЗ РФ. Пока кандидат находится в листе ожидания, центр трансплантации имеет возможность клинико-инструментального мониторинга. В конце каждого года лист ожидания корректируется, данные поступают в МЗ РФ. К сожалению, лабораторные исследования не включены в данный стандарт, что затрудняет работу трансплантолога. При каждом повторном визите определяется значение показателя МЕLD, оценивается его динамика, объективно отражающая тяжесть состояния больного.

После трансплантации печени реципиенты остаются под наблюдением центра. Кратность визитов определяется клиническими показаниями. Каждый визит включает осмотр врача-гепатолога, лабораторный контроль, УЗ-обследование, выписку льготных рецептов. Это обеспечивает регулярность посещения врача, контроль концентрации иммуносупрессантов. Каждому больному после ТП ежегодно выполняется МСКТ легких и брюшной полости, ФГДС, МРХПГ, Эхо-КГ. Кратность таких исследований помимо стандарта определяется и клиническими показаниями. В большинстве случаев нами выявляются нарушения оттока желчи еще до развития механической желтухи, поскольку осуществляется УЗ- и МР-мониторинг. Существует возможность мониторинга эффективности противовирусной терапии реинфекции вирусных гепатитов В и С, ЦМВ с оценкой динамики вирусной нагрузки молекулярно-генетическими методами.

Проверки страховыми компаниями не выявили существенных замечаний по ведению больных, кроме дефектов ведения медицинской документации. На 01.03.2018 г. под наблюдением центра находилось 148 больных в листе ожидания и 145 реципиентов после ТП. За 2017 г. было оплачено 126 счетов за больных из листа ожидания и более 400 счетов за реципиентов трансплантата печени.

Введение МЭС в Петербурге позволило оптимизировать амбулаторное наблюдение за больными до и после ТП, как в интересах пациента, так и в интересах трансплантационного центра. Кроме того, внедрение МЭС с реальной оплатой позволило ликвидировать пробел между обязанностью центра трансплантации обеспечить наблюдение за больными до и после ТП, как указано в стандартах и Порядке оказания медицинской помощи, и отсутствием какого-либо финансирования данного вида медицинской помощи.

ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ТРОМБОЗЕ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Готье С.В.^{1, 2}, Корнилов М.Н.¹, Зубенко С.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Распространенность тромбоза воротной вены у реципиентов листа ожидания на трансплантацию печени колеблется от 1 до 40% в соответствии с диагностической точностью, этиологией и стадией заболевания, продолжительностью ожидания и критериев выборки центра трансплантации. Тромбоз воротной вены изначально считался противопоказанием для трансплантации печени, и пациенты исключались из листа ожидания, основываясь на его наличии, однако с ростом опыта и количества успешных операций процент трансплантаций с ТВВ значительно увеличился. Несмотря на совершенствование возможностей лучевой диагностики, техники операции и анестезиологического пособия, трансплантация печени при тромбозе ВВ связана с рядом факторов, неблагоприятно влияющих на исход операции.

В данной работе нами представлен наш опыт трансплантации печени при наличии тромбоза воротной вены.

Материалы и методы

С января 2004 года по май 2018 года в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 427 трансплантаций печени от посмертного донора. Средний возраст реципиентов составил 43 [31–53] года. Мужчин 198, женщин — 229. Частота тромбоза ВВ составила 5,6% (24 наблюдения). Все реципиенты с ТВВ разделены на 4 группы, соответствующей степени распространенности тромбоза ВВ (по классификации Yerdel MA, 2000). Группа 1-13 наблюдений, группа 2-6, группа 3-2 наблюдения, группа 4-1 наблюдение.

Тромбэктомия выполнена в 15 наблюдениях, резекция воротной вены и дополненная частичной резекцией селезеночной вены выполнена в 5 и 1 случае соответственно. В 1 наблюдении использовалась рено-портальная транспозиция, дополненная шунто-портальным анастомозом.

Результаты

Несмотря на увеличение общей продолжительности операции по сравнению со «стандартной» до 360 минут [336–518], частота ранней дисфункции трансплантата была сопоставима с группой пациентов без тромбоза воротной вены. Только в 1 случае наблюдался частичный тромбоз ВВ трансплантата, разрешившийся на фоне консервативной антикоагулянтной терапии.

Тщательное предоперационное планирование, стадирование распространенности тромбоза воротной вены, отбор печеночного трансплантата позволяют успешно осуществить этап портальной реконструкции при трансплантации печени «высокого» риска.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С 1-го ГЕНОТИПАПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Цирульникова $O.M.^{1, 2}$, Умрик Д.В.¹, Милосердов $И.A.^{1, 2}$, Егорова $E.T.^{1}$, Маломуж $O.И.^{1}$

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Хроническая инфекция вирусом гепатита С (HCV) является ведущим показанием к трансплантации печени у взрослых в развитых странах. Реинфицирование трансплантата происходит у всех реципиентов печени с сохраняющейся репликацией вируса на момент операции и является значимым фактором, снижающим выживаемость после трансплантации. Рецидив НСV-инфекции протекает более агрессивно по сравнению с первичным заболеванием, приводя к развитию цирроза трансплантата у трети пациентов уже через 5 лет после операции, значительно ухудшая отдаленные прогнозы.

Применение стандартных схем противовирусной терапии (ПВТ), включающих ПЕГ-интерферон и рибавирин, приводит к излечению не более чем 50% пациентов (для наиболее устойчивого к лечению 1-го генотипа — около 20%). Кроме того, данная терапия имеет широкий спектр нежелательных явлений (гематологические, иммунологические, психические изменения), а также значительно повышает риск отторжения трансплантата. Таким образом, проведение эффективной и безопасной ПВТ необходимо после трансплантации печени, что значительно увеличит срок выживания трансплантата и реципиента.

Цель: изучить эффективность и безопасность применения препаратов с прямым противовирусным действием для лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени.

Материалы и методы

В исследование включено 45 пациентов после трансплантации печени (31 мужчина и 14 женщин) в возрасте от 31 до 61 года (средний возраст 46 лет), с рецидивом НСV-инфекции 1-го генотипа. Время после трансплантации печени составило 29,3 месяца (от 2 месяцев до 25 лет). У 3 пациентов (6,67%) был диагностирован 1а генотип вируса; 32 пациента (71%) имели неудачный опыт проведения ПВТ, в том числе 6 из них (13,3%) — с использованием препаратов с прямым противовирусным действием. Степень фиброза оценивалась с помощью пункционной биопсии: у подавляющего большинства (97%) был выявлен начальный фиброз F0–F2, у одного пациента сформировался цирроз трансплантата.

Все пациенты получали стандартный набор препаратов в течение 24 недель: омбитасвир 12,5 мг + паритапревир 75 мг + ритонавир 50 мг + дасабувир 500 мг (3D-терапия, Викейра-Пак) и рибавирин. Суточная доза рибавирина рассчитывалась по массе тела (от 800 до 1200 мг). Иммуносупрессия включала: у 42 пациентов монотерапию такролимусом (Тас), у 2 — Тас в сочетании с микофеноловой кислотой, у 1 была проведена конверсия с такролимуса на эверолимус. Начальная доза Тас составила 0,5 мг/нед., в дальнейшем кратность приема корректировалась под контролем концентрации в плазме крови.

Результаты лечения оценены у 37 пациентов, прошедших курс ПВТ 24 недели. Еще 8 человек получают лечение на этапе 2–6 недель, их результаты будут представлены после завершения полного курса терапии.

На 4-й неделе ПВТ авиремии достигли 28 пациентов (62,2%), у остальных отмечалось значительное снижение вирусной нагрузки $1,7\times10^5 \rightarrow 1\times10^2$ копий/мл. На последней, 24-й неделе ПВТ авиремии достигли 44 пациента (98%). У 1 пациента на 24-й неделе сохранялась небольшая ви-

русная нагрузка $(1,2\times10^2 \text{ копий/мл})$, однако после завершения курса он также достиг авиремии. Устойчивого вирусологического ответа (УВО 12) достигли все 45 пациентов (100%). В ходе исследования не было выявлено различий между эффективностью у пациентов с разными стадиями фиброза трансплантата. Нормализация ферментов цитолиза отмечалась уже на 4-й неделе терапии.

Данный протокол ПВТ продемонстрировал широкий профиль безопасности. Нежелательные явления были представлены, в первую очередь, анемией, которую мы связываем с гематологической токсичностью рибавирина. 15 пациентам доза рибавирина была редуцирована, 6 прекратили прием, 3 пациентам вводились препараты эритропоэтина. Остальные побочные эффекты (кожный зуд, сыпь, тошнота, гипербилирубинемия) были транзиторными и купировались самостоятельно.

У одного пациента развился криз острого отторжения слабой степени (RAI 5б.), ему была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с эффектом.

Выводы

Безинтерфероновая схема с использованием 3 препаратов с прямым противовирусным действием является высокоэффективной и безопасной у пациентов с рецидивом НСV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени. Во время проведения 3D-терапии необходимо значительное снижение дозы иммуносупрессанта и тщательный мониторинг его концентрации в крови.

ТАКТИКА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ И ITBL-ХОЛАНГИОПАТИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Щерба А.Е., Федорук Д.А., Ефимов Д.Ю., Коротков С.В., Юрлевич Д.И., Савченко А.В., Кирковский Л.В., Федорук А.М., Руммо О.О.

РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Билиарные осложнения являются основной хирургической проблемой после трансплантации печени, которая возникает у 10–30% пациентов.

Цель: оценить результаты различных подходов к лечению ITBL-холангиопатии после трансплантации печени.

Пациенты и методы

В период с 2008-го по март 2018 г. было выполнено 539 трансплантаций печени. Общий показатель ITBL после ЛТ составил 3,9% (21/539): тип I-4, тип II-14, тип III-3. В 85,7% случаев выполнялось наложение билиарного анастомоза «конец в конец», а в 14,2% – гепатикоэнтероанастомоз на петле по Ру. В 38% случаев при наложении анастомоза был установлен эндобилиарный стент.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 47 [31; 59] лет; женщин было 8, мужчин — 13. Медиана диагностики ITBL-холангиопатии составила 300 [180; 510] дней после трансплантации печени. В 14,2% случаев ITBL был связан с тромбозом печеночной артерии. Среднее время общей ишемии составляло 480 [420; 495] минут. Инфекционные осложнения были выявлены у 47,6% этих пациентов. Раннее формирование ITBL-холангиопатии достоверно связано с частотой инфекционных осложнений (р = 0,05). Не было выявлено различий в параметрах холестаза в разных подгруппах ITBL, согласно классификации Hintze et al. Для лечения использовались следующие методы: баллонная дилатация анастомоза со стентированием или без него у 47,6% (10/21) пациентов, чрескожное дренирование желчного дерева — в 9,5% (2/21) случаев, консервативная терапия была выбрана методом лечения в 14,3% (3/21), реконструкция анастомоза была выполнена в 4,7% случаев. Повторная трансплантация требовалась 19% пациентов. Общая выживаемость пациентов с ишемическими билиарными осложнениями составила 71,5%.

Вывод

Эндоскопические и чрескожные малоинвазивные операции являются основными методами лечения ITBL-холангиопатии после ТП. Они позволяют продлить время до хирургической реконструкции и ретрансплантации или полностью избежать их.

ОПЫТ 500 ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ТРУПНОЙ ПЕЧЕНИ

Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С., Луцык К.Н., Гуляев В.А., Олисов О.Д., Ахметшин Р.Б., Магомедов К.М., Салиенко А.А., Казымов Б.И., Сюткин В.Е., Донова Л.В., Журавель С.В.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Введение

Московская городская программа трансплантации печени начала функционировать в 1998 г., в институте, с реконструкции отдельного корпуса под Центр трансплантации печени. Параллельно шел этап операции в эксперименте на собаках и велась работа по практическим, топографическим аспектам. Первая операция трансплантации печени (ТП) выполнена 18 сентября 2000 г.

Материалы и методы

С 2000-го по декабрь 2017 г. в отделении выполнено 500 трупных трансплантаций печени пациентам возрастной категории — взрослые. По половой принадлежности распределились: мужчины — 61,8%, женщины — 38,2%. По возрасту: от 17 лет до 71 года, средний возраст составил 46,7 года. По групповой принадлежности крови пациенты распределились: 0(I) — 31%, A(II) — 36%, B(III) — 22%, AB(IV) — 11%. Показаниями для операции послужили: цирроз печени (ЦП) вирусной этиологии без гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) — 37%; ЦП вирусной этиологии с ГЦР — 17%; ЦП-аутоиммунные заболевания — 17%; ЦП алиментарной этиологии — 7%; криптогенный ЦП — 6%; ЦП при болезни Вильсона—Коновалова — 3%; злокачественные новообразования (без гепатита) — 5%; фульминантная печеночная недостаточность ФПН — 3%; другие показания — 5% (синдром Budd—Chiari, альвеококкоз печени, поликистоз).

Результаты

В послеоперационном периоде отмечены и корригированы следующие осложнения у пациентов: внутрибрюшное кровотечение — у 10,6%; артериальный тромбоз — у 2,6%; портальный тромбоз — у 5,0%; ранние билиарные осложнения — у 10,2%; тяжелый острый панкреатит — у 1,0%; острая почечная недостаточность, методы экстракорпоральной гемокоррекции — у 23,2%; пневмония — у 21,4%; гидроторакс — у 10,2%; расстройства психики — у 9,8%; патология периферической нервной системы — у 2,2%; ОНМК — у 0,2%; патология сердечно-сосудистой системы — у 2,6%; острое клеточное отторжение в раннем п/о периоде — у 2,2%; ПиВ-инфекция в раннем п/о периоде — у 2,2%; Общая отдаленная выживаемость по Kaplan—Meier оценивалась у 2,2%; В различных группах пациентов данные показатели вариабельны. При этом наблюдаются пациенты с 2,2%; 2,

Заключение

Трансплантация печени (ТП) при терминальной стадии заболевания печени является эффективным и на текущий момент, по-видимому, единственным радикальным методом лечения. ТП постепенно перешла из разряда уникальных операций в разряд рутинных, у большинства пациентов. Необходимо соблюдать современные протоколы ведения пациентов, в т. ч. химиотерапию, противовирусную терапию, тогда возможно достижение высоких показателей отдаленной выживаемости. Современная трансплантология продолжает развиваться, однако донорских органов по-прежнему недостаточно. Продолжение развития донорства остается важнейшей задачей.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

Руммо О.О.

РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

За 10 лет существования программы трансплантации печени отмечен бурный рост в развитии как в сфере трансплантации органов (рост количества выполняемых трансплантаций более чем в 62 раза), так и в области оперативных вмешательств на гепатопанкреатобилиарной системе (внедрены гепатопанкреатэктомия, экстракорпоральные резекции печени).

Цель: оценить результаты трансплантации печени в Республике Беларусь за 10 лет.

Материал и методы

В период с апреля 2008-го по апрель 2018 года на базе Республиканского научно-практического центра трансплантации органов и тканей (г. Минск, Республика Беларусь) выполнено 539 трансплантаций печени (ТП) (28 – ретрансплантаций, 60 – реципиентам детского возраста, 28 – от живого родственного донора). Технически большинство ТП (460 из 539; 85%) выполнялось по классической методике с замещением НПВ, в 55 случаях (10%) использовали методику ріддуваск, в 18 случаях (2%) – способ Belghiti. В ряде случаев возникала необходимость к выполнению сложных сосудистых реконструкций (неанатомическая артериальная реваскуляризация (n = 5), вставка воротной вены (n = 1), ренопортальная транспозиция (n = 6), кавапортальная транспозиция (n = 7), Јитр-графт (n = 1), шунтопортальная транспозиция (n = 2). Показанием к ТП явились: вирусные гепатиты с исходом в цирроз (25%), аутоиммунные заболевания печени (17%), ГЦР (15%), алкогольный цирроз (8%), врожденные заболевания печени (8%), криптогенный цирроз (6%), фульминантная ПН (4%), синдром Бадда–Киари (2%), нерезектабельный альвеококкоз (1%) и другие.

Результаты

В 37 случаях в качестве моста к ТП использовалась технология TIPS. Разработан и внедрен алгоритм ТП при ГЦР с использованием локорегиональной терапии для пациентов групп Milan и extraMilan (5-летняя выживаемость – 66%). Общая частота послеоперационных осложнений составила: ранняя дисфункция транслантата – 26,5%, инфекционные – 27%, сосудистые – 20%, острое почечное повреждение – 21%, билиарные – 14%, иммунологические – 12%. Общая выживаемость пациентов после трансплантации печени в РБ составляет: 1-летняя выживаемость – 90%, 3-летняя – 87%, 5-летняя – 78%.

Заключение

Развитие программы трансплантации печени в Республике Беларусь явилось стимулом к развитию и внедрению новых методик и технологий в хирургии и других специальностях, поспособствовало увеличению спектра и качества выполняемых оперативных вмешательств и научных исследований и обеспечило подготовку квалифицированных медицинских и научных кадров.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ В НОРМАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ

Поршенников И.А.

ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Гепатоцеллюлярная карцинома в нормальной печени (ГЦК-НП) — редкая ситуация: лишь около 10% опухолей этого типа развиваются при отсутствии цирроза и вирусов гепатитов. Среди возможных факторов риска рассматриваются прием андрогенов, эстрогенов, длительное существование гепатоцеллюлярной аденомы. Вероятно, ГЦК-НП и ГЦК на фоне цирроза, имея разные этиологию и патогенез, являются разными опухолями, следовательно, стандартные для последней системы стадирования, и алгоритмы (Milan, UCSF, BCLC и др.) неприменимы для определения лечебной стратегии при первой. Количество публикаций, касающихся ортотопической трансплантации печени (ОТП) при нерезектабельной ГЦК-НП, крайне мало. Наш опыт ограничивается 4 случаями, которые мы хотим представить в виде отдельных клинических наблюдений.

Наблюдение 1

Мужчина 26 лет, вероятная этиология – андрогены, уровень альфафетопротеина (АФП) – 400 нг/мл, предоперационная биопсия – выполнена, диаметр опухоли – 26 см, локализация – Sg1-8, стадирование (здесь и далее TNM, AJCC 8 ed.) – T4N0M0, дифференцировка опухоли – умеренная. Тип ОТП – правая половина печени от родственного донора с протезированием нижней полой вены. Результат: умер через 6 месяцев, причина смерти – сепсис, время до прогрессии – не определено.

Наблюдение 2

Женщина 30 лет, вероятная этиология — эстрогены, АФП 180 нг/мл, биопсия не выполнялась, диаметр опухоли 22 см, локализация — Sg1,4-8 + mts в Sg2-3, T4N0M0, дифференцировка — умеренная. Тип ОТП — «классика», время в листе ожидания (ЛО) — 41 день. Результат: жива 3 года 8 месяцев, нет прогрессии.

Наблюдение 3

Мужчина 53 года, этиология не известна, АФП 60 нг/мл, биопсия не выполнялась, диаметр опухоли 23 см, локализация — Sg1-5,8, T4N0M0, дифференцировка — низкая. Тип ОТП — «класси-ка», в ЛО 4 дня. Результат: умер через 1 год 3 месяца, причина смерти — опухолевая прогрессия, время до прогрессии — 6 месяцев.

Наблюдение 4

Мужчина 63 года, вероятная этиология — наблюдение за гепатоцеллюлярной аденомой 10 лет, АФП 5 нг/мл, биопсия выполнена, диаметр опухоли 16 см, локализация — Sg3,4-5,8, T3N0M0, дифференцировка — высокая. Тип ОТП — «рідду back», в ЛО 5 дней. Результат: жив 1 год 6 месяцев, нет прогрессии.

Все случаи относились к категории первичных ОТП. Не использовались методы down-staging'a или bridging'a. При включении в ЛО эти пациенты имели приоритет. Окончательное решение принималось интраоперационно после ревизии и обязательного срочного гистологического исследования лимфоузлов. Основным компонентом иммуносупрессивного протокола был эверолимус.

Заключение

ОТП должна рассматриваться как возможная лечебная опция для пациентов с нерезектабельной ГЦК-НП. Безусловно, резекция печени при условии ее технической выполнимости является методом выбора для этой категории пациентов.

МОРФОЛОГИЯ НАТИВНОЙ ПЕЧЕНИ ДЕТЕЙ, КОТОРЫМ ВЫПОЛНЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПО ПОВОДУ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО СЕМЕЙНОГО ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА В СОЧЕТАНИИ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ

Ильинский И.М.¹, Можейко Н.П.¹, Хизроев Х.М.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

В детском возрасте опухоли печени составляют только 1–2% от всех новообразований. В отличие от взрослых большинство опухолей у детей возникают без патологических изменений в печени. Однако факторами риска развития гепатоцеллюлярной карциномы могут быть гепатиты, холестаз, билиарная атрезия, низкий вес при рождении и др. Целью данного исследования было изучение частоты гепатоцеллюлярной карциномы у детей, страдавших болезнью Байлера.

С 2008-го по 2017 год в нашем Центре была проведена трансплантация доли печени от живого родственного донора 40 детям с болезнью Байлера. Среди них преобладали мальчики (n = 30, 75%). При этом заболевании преимущественно уже в первый год жизни возникала необходимость в трансплантации печени в связи с ее циррозом (F4). Только у четырех детей (10%) была более легкая степень фиброза (F3) с тенденцией к переходу в цирроз. На момент операции только у 12 детей возраст превышал 12 месяцев, а у остальных пациентов был от четырех месяцев до одного года (n = 28, 70%).

При гистологическом исследовании нативной печени детей с болезнью Байлера имело место нарушение долькового и балочного строения. Гепатоциты в состоянии белковой дистрофии. Встречалось большое количество гигантских, многоядерных гепатоцитов. Синусоиды полнокровны, и их просветы расширены. Портальные тракты фиброзно изменены, и от них отходили массивные порто-портальные и порто-центральные септы. В портальных трактах и септах имелась различная степень лимфоидной инфильтрации и пролиферации несформированных желчных протоков.

При макроскопическом исследовании нативной печени у шести детей (5 мальчиков и 1 девочка) были обнаружены в различных сегментах (от 3-го до 8-го) опухолевидные образования диаметром от 1 до 3 см. У двух детей кроме одного большого узла были вторые узелки меньшего диаметра (у одного ребенка – второй узел диаметром 0,3 см на границе 4-го и 5-го сегментов, а у другого – диаметром 0,5 см на границе 2-го и 3-го сегментов. При микроскопическом исследовании узлы опухоли были отграничены от окружающей паренхимы фиброзной капсулой и имели смешанное гистологическое строение. В одних участках клетки опухоли складывались в трабекулы, разделенные синусоидами. Также встречались участки опухоли, имевшие железистое строение. В их просвете – скопление желчи. В одном из наблюдений была отмечена инвазия опухолевых клеток в фиброзную капсулу, а также в просвет портальной вены. Во всех шести наблюдениях был поставлен *патологоанатомический диагноз*: цирроз печени в исходе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, гепатоцеллюлярная карцинома.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Герасимова О.А., Гранов Д.А., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К.

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

Злокачественные новообразования (ЗНО) внепеченочной локализации осложняют течение отдаленного периода после трансплантации солидных органов, причем после трансплантации печени (ТП) они развиваются чаще, и чем дольше продолжительность жизни, тем выше риск развития ЗНО. По иностранным источникам, частота ЗНО выше, чем в общей популяции, связана с иммуносупрессией и достигает 10% и более к 10 годам после ТП.

Материалы и методы

В анализ включили данные всех 10 больных с внепеченочными ЗНО после ТП, 7 женщин, 3 мужчины, срок выявления ЗНО после ТП от 9 до 144 мес. (средний 50,2 мес., медиана 36 мес.), средний возраст на этом этапе -51 ± 11 лет. Поскольку группа очень разнородна, сложный анализ затруднен.

Результаты

Частота развития ЗНО составила 5.9% от числа всех больных, выписанных на амбулаторный этап после ТП. Чаще других обнаруживали неходжскинскую лимфому (3 пациента) карциноид 12-перстной кишки -1, аденокарциному желудка -1, рак шейки матки (РШМ) -1, аденокарциному матки -1, меланому кожи -1, рак корня языка -1, почечноклеточный рак -1.

Из 10 реципиентов 9 подверглись операции, 3 из которых были радикальными, остальные носили циторедуктивный или диагностический характер. Стойкая ремиссия достигнута у 4 больных, умерли в раннем послеоперационном периоде 2 больных от инфекционных осложнений, 1 больная умерла от прогрессирования РШМ через год после верификации диагноза и после сочетанного оперативного и лучевого лечения. Один больной умер от ОНМК (геморрагический инсульт) после успешного курса лучевого лечения рака корня языка, находясь в стадии ремиссии.

Лечение неходжкинской лимфомы после хирургического вмешательства осуществляли по схеме полихимиотерапии (ПХТ) R-CHOP, включающей введение ритуксимаба. Один пациент отказался от лечения, одна больная достигла устойчивой ремиссии в течение 24 мес. после 6 циклов ПХТ, одна больная начинает ПХТ высоко злокачественной лимфомы Беркитта. Носительство вируса Эпштейна—Барр, который считается предиктором развития лимфом, выявлено у 2 больных.

Всем больным после выявления ЗНО модифицировали схему иммуносупрессии, назначая блокатор пролиферативного сигнала эверолимус без ущерба для функции трансплантата печени.

Заключение

Согласно нашим данным, частота посттрансплантационных ЗНО после ТП в 10 раз выше, чем в популяции в целом, по официальным данным в РФ за 2016 г. Чтобы снизить частоту развития ЗНО в дальнейшем, следует учитывать факторы риска и при их наличии назначать блокаторы пролиферативного сигнала.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕВОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕКТОРА ОТ РОДСТВЕННОГО И ОТ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРА (СПЛИТ-ТРАНСПЛАНТАЦИЯ)

Монахов А.Р.^{1, 2}, Джанбеков Т.А.¹, Латыпов А.Р.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Хизроев Х.М.¹, Мещеряков С.В.¹, Восканов М.А.¹, Олешкевич Д.О.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Ввеление

Среди пациентов детского возраста, нуждающихся в трансплантации печени, наибольшую группу составляют пациенты до 5 лет. Наиболее актуальным для этой группы пациентов является трансплантация левого латерального сектора (ЛЛС) от родственного или от посмертного донора. Однако в условиях недостатка органов надлежащего качества для выполнения сплиттрансплантации оптимальным методом является трансплантация ЛЛС от родственного донора.

Цель исследования: на основании опыта НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова проанализировать результаты трансплантации ЛЛС от родственного донора и от посмертного донора.

Материалы и методы

За период с июня 2008-го по июнь 2018 года в НМИЦ ТИО в 21 случае использовалась методика сплит-трансплантации с получением ЛЛС и расширенной правой доли (РПД). За этот же период выполнена трансплантация 384 ЛЛС от родственного донора. В качестве контрольной группы сформирована когорта реципиентов ЛЛС от родственного донора путем случайной бесповторной выборки в количестве 40 пациентов.

Сравнивали возраст, пол, массу тела реципиентов, тяжесть исходного состояния (по PELD), а также показания к трансплантации. Кроме того, оценивали одно- и трехлетнюю выживаемость трансплантатов и реципиентов.

Результаты

Были получены достоверные различия в группах по возрасту $11,5\pm2,4$ мес. у реципиентов родственных трансплантатов и $22,6\pm10,7$ мес. у реципиентов, получивших трансплантаты от посмертного донора (сплит-ЛЛС) [р = 0,008]. Однако группы достоверно не различались по половому составу, массе тела $(7,7\pm0,6$ и $8,9\pm1,6$ кг), тяжести состояния $(18,5\pm2,8$ и $19,6\pm5,3$ кг). При этом в 19% (n = 4) показанием к выполнению сплит-трансплантации послужила дисфункция ранее пересаженного органа (от родственного донора).

В группе реципиентов ЛЛС от родственного донора одно- и трехлетняя выживаемость реципиентов составила 90 и 87,5% соответственно, в группе реципиентов сплит-ЛЛС одно- и трехлетняя выживаемость была одинакова и составила 85%.

Выводы

Результаты трансплантации ЛЛС печени от родственного донора превосходят результаты трансплантации ЛЛС печени от посмертного донора, поэтому родственная трансплантация является методом выбора. Тем не менее при отсутствии возможности родственного донорства сплитЛЛС является единственной опцией, позволяющей спасти жизнь, и демонстрирует удовлетворительные результаты. Следует отметить, что реципиенты сплит-ЛЛС представляют собой более сложную категорию пациентов с выраженным отставанием в физическом развитии и в ряде случаев с обширными предшествующими хирургическими операциями в анамнезе.

ВЫБОР БИЛИАРНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДОЛИ ПЕЧЕНИ

Готье С.В.^{1, 2}, Монахов А.Р.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Джанбеков Т.А.¹, Мещеряков С.В.¹, Сафарова Ю.А.¹, Восканов М.А.¹, Хизроев Х.М.¹, Латыпов Р.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение

Билиарные осложнения являются наиболее частыми у пациентов после трансплантации печени. Так, согласно недавним мультицентровым исследованиям, у реципиентов долевых трансплантатов, полученных от прижизненных доноров, частота осложнений может достигать более 30%.

Цель: оценить влияние варианта билиарной реконструкции на частоту и структуру билиарных осложнений у реципиентов левой и правой доли печени.

Материалы и методы

С 2008-го по 2018 год в Центре выполнено 96 родственных трансплантаций правых и левых долей (возраст реципиентов – от 4 до 56 лет, вес – от 12 до 84 кг). Применялись различные методики билиарной реконструкции (холедохохоледохо-, тригепатикохоледохо-, бигепатикохоледохоанастомозы и гепатикоеюноанастомоз с выключенной по Ру петлей тощей кишки).

Реципиенты ретроспективно разделены на две группы: к первой группе были отнесены реципиенты, которым выполнялась билиарная реконструкция холедохохоледохоанастомозом; ко второй — реципиенты, которым выполнялась гепатикоеюностомия с выключенной по Ру петлей кишки.

Результаты

В первой группе 21 реципиент с холедохохоледохоанастомозом, в ней наблюдалось 7 случаев билиарных осложнений (из них 4 желчных свища, 3 стриктуры). Во второй группе 75 реципиентов, где соответственно наблюдалось 9 осложнений (7 желчных свищей, 2 стриктуры). Во второй группе уровень билиарных осложнений достоверно ниже (p < 0.05) и составил 12%, в первой группе – 33%.

Выводы

На основании собственного опыта можно сделать вывод о том, что применение гепатикоеюностомии на выключенной по Ру петле является более оптимальным методом билиарной реконструкции, с меньшим риском развития билиарных осложнений и необходимостью повторных хирургических вмешательств.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ РЕДУЦИРОВАННЫМ ГРАФТОМ

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

РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения детей с хроническими заболеваниями печени в терминальной стадии или острой печеночной недостаточностью. Для увеличения количества трансплантаций пациентам детского возраста были разработаны методики трансплантации редуцированного трупного графта, Split-трансплантация, а также трансплантации участка печени от живого родственного донора. Крупные трансплантаты (large-for-size) по-прежнему остаются одной из ключевых проблем педиатрической трансплантации. Использование редуцированных трансплантатов является эффективным решением этой проблемы.

Цель: оценить результаты использования редуцированных трансплантатов в педиатрической программе трансплантации печени.

Материалы и методы

В период с сентября 2009 года по апрель 2018 года было проведено 60 трансплантаций печени детям. 26 пациентам выполнялась трансплантация редуцированного графта (от трупного донора – 15, от живого родственного донора – 11). Средний показатель PELD составил 23. Соотношение массы трансплантата и массы тела реципиента (GRWR) составляло менее 4% и оценивалось с использованием предоперационной объемной компьютерной томографии (медиана 2,9 [2,4; 3,3]). Медиана времени тепловой ишемии составила 46,5 мин. Трем пациентам выполнялся кава-портальный анастомоз вследствие тромбоза и стеноза воротной вены.

Результаты

У пациентов, получавших редуцированные трансплантаты, артериальных осложнений не наблюдалось. Было зарегистрировано 4 случая стеноза портальной вены (15,3%) и 2 случая тромбоза PV (7,7%). Стеноз IVC произошел в 1 случае (3,8%). Билиарные осложнения были выявлены в 5 случаях (38,4%). Септические осложнения были выявлены в 69% случаев. Ранняя дисфункция трансплантата регистрировалась в 42% случаев. 1-летняя выживаемость составила 84,6%, общая выживаемость -76,9%.

Вывод

Трансплантация печени редуцированным графтом детям является важной опцией в лечении терминальной стадии заболеваний печени с приемлемым уровнем и сосудистых, и билиарных осложнений.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ И ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА ДЕТЯМ ПРИ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С ВРОЖДЕННЫМ ФИБРОХОЛАНГИОКИСТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Монахов А.Р.^{1, 2}, Милосердов И.А.^{1, 2}, Корнилов М.Н.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Восканов М.А.¹, Джанбеков Т.А.¹, Хизроев Х.М.¹, Латыпов Р.А.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение

За последние несколько десятилетий наблюдается существенный прогресс в развитии одномоментной трансплантации печени и почки у детей. Способ зарекомендовал себя как эффективный метод хирургической помощи детям с комбинированной патологией печени и почек на терминальных стадиях заболеваний.

Цель: оценить пул пациентов, хирургическую технику и результаты одномоментной трансплантации от живого родственного донора у педиатрических пациентов.

Метолы

С 2010 года 12 пациентам (7 мальчикам и 5 девочкам) была выполнена одномоментная трансплантация фрагментов печени в сочетании с почкой. Возраст пациентов был от 2 до 13 лет ($8.7 \pm$ 3,9). Масса тела детей варьировала от 9 до 39 кг (23,9 \pm 10,2). Показанием для трансплантации была аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек в комбинации с врожденным фиброхолангиокистозом печени во всех 12 случаях. Все пациенты имели терминальную стадию хронической почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. 7 пациентам до СТПП проводилась разная заместительная почечная терапия: гемодиализ (ГД; n = 4), перитонеальный диализ (ПД; n = 2), и комбинированный ГД + ПД (n = 1). Пять пациентов не нуждались в проведении ЗПТ до трансплантации. Во всех случаях почечный и печеночный трансплантаты изымались у одного и того же донора. В 10 случаях печеночный и почечный трансплантаты были изъяты у родственного донора, в 2 случаях – у посмертного АВО-совместимого донора. Печеночный трансплантат был представлен правой долей печени в 5 случаях, левой доли – в 2 случаях, ЛЛС – в 3 случаях и целой печенью – в 2 случаях. Билатеральная нефрэктомия была выполнена во всех случаях для предупреждения инфицирования и малигнизации. Хирургическая техника имплантации донорской почки зависела от размеров брюшной полости и диаметра подвздошных сосудов. Наблюдение в послеоперационном периоде включало в себя оценку функции печеночного трансплантата по клиническим и лабораторным показателям. Функция почечного трансплантата оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование, включающее доплерографию сосудов трансплантатов.

Результаты

Срок наблюдения составил от 6 месяцев до 8 лет. Все пациенты живы, с удовлетворительной функцией обоих трансплантатов. Никаких осложнений у живых родственных доноров не возникало. Все доноры вернулись к повседневной жизни и профессиональной активности. Никто из них не демонстрирует нарушений функции печени или почки за весь период наблюдения.

Вывод

Одномоментная трансплантация печени и почки от живого родственного донора — это безопасная и эффективная методика для доноров и детей с терминальной стадией печеночной недостаточности, осложненной терминальной стадией почечной недостаточности.

УРОВЕНЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА В КРОВИ ДЕТЕЙ — РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ КОРРЕЛИРУЕТ С ДОЗОЙ ТАКРОЛИМУСА

Курабекова Р.М.¹, Олефиренко Г.А.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Пашкова И.Е.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) оказывают не только регенеративное действие на различные ткани, но и способны специфически регулировать иммунный ответ, что позволяет рассматривать их как индикаторы состояния индивидуального иммунитета и потенциальные биомаркеры потребности в дозе иммуносупрессанта такролимуса, назначаемого после трансплантации печени (ТП).

Цель: оценить связь уровней гормона роста и ИФР-1 в крови детей – реципиентов печени с концентрацией в крови и дозой такролимуса, а также рассчитать диагностическую эффективность определения гормонов при подборе дозы такролимуса, назначаемой после ТП.

Материалы и методы

Обследовано 79 детей с врожденными заболеваниями печени в возрасте 2—73 месяцев. Детям выполнялась ТП от живого родственного донора, после которой пациенты получали 2—3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус. Концентрацию гормона роста, ИФР-1 и такролимуса в крови измеряли с помощью ИФА.

Результаты

У детей с врожденными заболеваниями печени уровень гормона роста выше, медиана составляет 3,3 (1,2-4,9) нг/мл, а ИФР-1 – ниже, чем у здоровых детей, медиана – 11,5 (0,1-24,8) нг/мл. ТП сопровождается нормализацией уровней гормона роста до 1,53 (1,1-2,8) и ИФР – до 86,3 (58,0-159,4) нг/мл. Через месяц после ТП реципиенты получали такролимус в дозе $1,6 \pm 0,8$ мг в сутки, спустя год -1.8 ± 0.8 мг, а его концентрация в крови составляла 6.4 ± 3.4 и 7.2 ± 3.0 нг/мл соответственно. Корреляционный анализ показал, что содержание гормона роста не было связано ни с концентрацией, ни с дозой такролимуса. В то же время уровень ИФР-1 до ТП коррелировал с дозой иммуносупрессанта через месяц и год после $T\Pi$: r = 0.38 и r = 0.34 (p < 0.02). Уровень ИФР-1 через год после ТП был ассоциирован с дозой такролимуса в этот период: r = 0.47, p = 0.000. Сравнение с помощью ROC-анализа диагностической эффективности тестов на измерение концентрации ИФР-1 до и через год после ТП показало, что наилучшими характеристиками обладает тест на определение уровня ИФР-1 через год после ТП, который позволяет оценить потребность в дозе такролимуса с вероятностью 80% (AUC = 0,8), чувствительностью 75% и специфичностью 91%. При пороговой концентрации ИФР-1 более 115,7 нг/мл относительный риск потребности в большей дозе такролимуса ($\geq 2,5$ мг в сутки) выше в 14,3 \pm 1,0 раза, 95% ДИ [2,0–106,1], чем при меньшем уровне ИФР-1.

Заключение

Концентрация гормона роста в крови детей-реципиентов не связана с концентрацией и дозой такролимуса. Уровень ИФР-1 до ТП прямо коррелирует с потребностью в дозе препарата через месяц и год после ТП, а его уровень через год связан с дозой такролимуса в этот период. Наиболее эффективен тест на измерение уровня ИФР-1 через год после ТП, который может служить показателем индивидуальной потребности в дозе такролимуса.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА 1 ПРИ РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА У ДЕТЕЙ — РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Шевченко О.П.^{1, 2}, Курабекова Р.М.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Олефиренко Г.А.¹, Макарова Л.В.¹, Пашкова И.Е.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Неивазивный мониторинг функции трансплантата является актуальной проблемой трансплантологии. Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1) – плейотропный цитокин, который регулирует многие процессы, в том числе фиброгенез и иммунный ответ, и может оказывать влияние на состояние трансплантата печени.

Цель – определить диагностическую значимость уровня ТGF-β1 в крови детей – реципиентов печени как биомаркера риска развития дисфункции трансплантата.

Материалы и методы

Обследовано 186 детей (84 мальчика) в возрасте от 3 до 105 (медиана - 8) месяцев с циррозом печени различной этиологии, которым выполнялась трансплантация печени (ТП) от живого родственного донора. Концентрацию TGF- β 1 в плазме крови определяли с помощью ИФА.

Результаты

Уровень ТGF- β 1 в крови детей с циррозом печени составлял 6,1 ± 5,6 нг/мл и был ниже, чем у здоровых детей — 22,2 ± 4,9 нг/мл (p = 0,001). Его уровень не был связан с биохимическими показателями состояния печени или показателями общего анализа крови. ТП приводила к увеличению содержания TGF- β 1 в крови реципиентов (12,2 ± 12,7 нг/мл, p = 0,001). Частота развития дисфункции трансплантата в послеоперационном периоде была связана с содержанием в крови TGF- β 1 до ТП (r = 0,40, p = 0,00). Реципиенты, у которых впоследствии развилась дисфункция пересаженной печени, имели более низкий уровень TGF- β 1 до операции, чем пациенты без дисфункции (1,7 ± 1,3 нг/мл против 6,7 ± 5,3 нг/мл, p = 0,001). Оценка диагностической эффективности уровня цитокина в крови с помощью ROC-анализа показала, что площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,85 ± 0,05, 95% ДИ 0,75–0,94, чувствительность – 83%, а специфичность – 77%, пороговое значение уровня биомаркера – 2,2 нг/мл. Относительный риск развития дисфункции трансплантата у реципиентов с уровнем TGF- β 1 в крови до ТП менее 2,2 нг/мл был выше в 11,4 ± 0,7 раза (95% ДИ 2,7–48,7), чем при большем значении цитокина.

Заключение

Низкий уровень TGF-β1 до трансплантации является негативным прогностическим признаком развития дисфункции трансплантата у детей — реципиентов печени. Измерение концентрации цитокина в крови может быть использовано для идентификации пациентов с более высоким риском развития осложнения.

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА БЕТА 1— ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К НАЗНАЧЕНИЮ РЕЖИМА ИММУНОСУПРЕССИИ У ДЕТЕЙ— РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Шевченко О.П.^{1, 2}, Курабекова Р.М.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Олефиренко Г.А.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Пашкова И.Е.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}

 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Уровень трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β1) в крови связан с функцией печени и состоянием иммунного гомеостаза, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер потребности в дозе иммуносупрессанта такролимуса при трансплантации печени (ТП).

Цель: оценить диагностическую эффективность уровня ТGF-β1 в крови как индикатора потребности в дозе такролимуса при ТП детям.

Материалы и методы

Обследовано 89 детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в возрасте от 3 до 73 месяцев. Детям выполнялась ТП от живого родственного донора, после которой пациенты получали 2–3 компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус. Концентрацию такролимуса и ТGF-β1 в крови измеряли методом ИФА.

Результаты

Уровень ТGF- β 1 в крови детей до ТП был достоверно ниже, чем у здоровых детей: 3,7 (1,3–8,4) и 19,3 (12,6–25,5) нг/мл, р = 0,001. Через месяц после ТП его содержание выросло до 8,1 (1,8–15,3) нг/мл (р = 0,02). Спустя год после ТП концентрация цитокина оставалась выше, чем до трансплантации: 6,6 (1,9–12,6) нг/мл, р = 0,01. Содержание ТGF- β 1 не коррелировало с концентрацией такролимуса в крови, определяемой через 12 часов после последнего приема препарата, ни через месяц, ни через год после трансплантации. В то же время уровень цитокина через месяц после ТП был связан с суточной дозой такролимуса через год после операции (r_s = -0,23, p = 0,04). У реципиентов, получавших меньшие суточные дозы такролимуса (0,4–2,5 мг), уровень ТGF- β 1 был выше, чем у получавших большие дозы препарата (3,0–6,0 мг): 9,1 (2,6–16,2) нг/мл против 4,2 (1,3–9,2) нг/мл, р = 0,04. Оценка диагностической эффективности уровня ТGF- β 1 как теста на выявление потребности в дозе такролимуса показала, что площадь под ROC кривой (AUC) составляла 0,66 ± 0,07; 95% ДИ [0,53–0,79], чувствительность и специфичность теста – 60 и 74% соответственно, а его пороговое значение – 6,7 нг/мл, при этом относительный риск (RR) потребности в более высокой дозе такролимуса составлял 3,14 ± 0,48; 95% ДИ [1,24–7,96].

Заключение

Уровень TGF-β1 в крови как тест для выявления потребности в дозе такролимуса обладает приемлемой эффективностью и может служить для персонификации режима иммуносупрессии у детей – реципиентов печени.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Коротков С.В.^{1, 2}, Щерба А.Е.^{1, 2}, Смольникова В.В.¹, Гриневич В.Ю.¹, Лебедь О.А.³, Юдина О.А.³, Ефимов Д.Ю.¹, Коритко А.А.¹, Примакова Е.А.¹, Пикиреня И.И.², Кривенко С.И.¹, Руммо О.О.^{1, 2}

- ¹ РНПЦ трансплантации органов и тканей; УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь
- ² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь
- ³ УЗ «Минское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Целью исследования явилось выявление иммунофенотипических и генетических маркеров иммунологической толерантности при трансплантации печени (ТП).

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное, типа «случай–контроль», пилотное исследование в двух группах пациентов, которые стратифицировались по результатам пункционной биопсии печени (ПБП) на толерантных (TOL) и нетолерантных (nTOL) в зависимости от наличия или отсутствия признаков отторжения в трансплантате. Критерии включения: первичная ТП, срок наблюдения после ТП более 3 лет. Критерии исключения: вирусные (HBV, HCV) и аутоиммунные (ПБЦ, ПСХ, АИГ) заболевания печени. Иммунофенотипические маркеры толерантности определялись методом проточной цитофлоуметрии — уровень CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и их субпопуляций: паїve Т-клеток, Тст, Тет и $T_{\rm EMRA}$. В качестве генетического маркера иммунологической толерантности определялась экспрессия гена IL-4 методом «real-time» ПЦР.

Результаты

В исследование было включено 45 реципиентов после ТП. Средний срок наблюдения после операции составил 6,4 года. У 14 (31%) пациентов, которые составили группу nTOL, по результатам ПБП было диагностировано хроническое отторжение. У пациентов этой группы был достоверно более высокий уровень Т-хелперов, что составило 1,02 (0,84–1,46)×10 9 /л по сравнению с пациентами без отторжения – 0,66 (0,24–0,87)×10 9 /л (p = 0,01), а также более высокий уровень CD4+ Tem – 0,25 (0,09–0,31)×10 9 /л vs 0,15 (0,04–0,24)×10 9 /л (p = 0,033) и CD8+ $T_{\rm EMRA}$ – 0,23 (0,14–0,38)×10 9 /л vs 0,09 (0,034;0,16)×10 9 /л (p = 0,034) соответственно. Уровень экспрессии гена ИЛ-4 был достоверно ниже у nTOL-пациентов, что составило 0,27 (0,07–0,42) AU по сравнению с пациентами без отторжения – 1,05 (0,53–1,24) AU (p = 0,006). Необходимо отметить, что у 5 пациентов (11%) после трансплантации печени, не имевших клинических признаков отторжения и получавших стандартную иммуносупрессивную монотерапию такролимусом, иммунофенотип лимфоцитов и экспрессия гена IL-4 соответствовали nTOL-пациентам. Результаты ПБП у этих пациентов показали наличие хронического отторжения и подтвердили субклинический вариант иммунологического повреждения трансплантата.

Выводы

Полученные данные показали, что уровень Т-лимфоцитов в крови и экспрессия гена ИЛ-4 могут являться маркерами иммунологической толерантности у пациентов после трансплантации печени. Применение данных маркеров позволит стратифицировать пациентов по риску развития иммунологического конфликта и будет способствовать индивидуализации иммуносупресивной терапии в зависимости от иммунологической реактивности пациента.

СВЯЗЬ УРОВНЕЙ ГОРМОНА РОСТА И ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА С ФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНИ И КРАТКОСРОЧНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ДЕТЕЙ — РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Курабекова Р.М.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Пашкова И.Е.¹, Макарова Л.В.¹, Можейко Н.П.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Система «гормон роста / инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)» является значимым звеном нейрогуморальной регуляции функции печени и может влиять на состояние печени и выживаемость реципиентов после трансплантации печени (ТП).

Цель: оценить связь уровней гормона роста и ИФР-1 в крови с этиологией заболевания печени, степенью тяжести фиброза печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов после ТП.

Материалы и методы

Обследовано 143 ребенка с врожденными заболеваниями печени в возрасте от 3 до 73 месяцев, которым проводилась родственная ТП. Этиология включала следующие заболевания: атрезия (n=77) и гипоплазия (n=13) желчевыводящих путей, синдром Алажилля (n=9), болезнь Байлера (n=13), синдром Кароли (n=8) и другие (n=23), в число которых вошли по 1–4 случая таких заболеваний, как криптогенный цирроз, фульминантный гепатит, синдромы Криглера—Наяра и Бадда—Киари, дефицит α -1 антитрипсина, гепатобластома и др. Концентрацию гормона роста и ИФР-1 в плазме крови измеряли с помощью ИФА.

Результаты

Концентрация гормона роста у детей с заболеваниями печени была достоверно выше, а содержание ИФР-1 – ниже, чем у здоровых детей (p < 0.01). Уровень ИФР-1 до трансплантации был связан с диагнозом (r = 0.30, p = 0.004): его содержание при атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей – 4,7 (0.0-23.4) – достоверно не отличалось от такового при синдроме Алажилля – 16,5 (0.0-24.4), болезни Байлера – 20,0 (0.0-61.2) или синдроме Кароли – 10,2 (0.0-10.2), но было значительно ниже, чем у пациентов с другими, нехолестатическими заболеваниями печени – 42,3 (0.0-55.0) нг/мл, p = 0.03. Уровень гормона роста прямо коррелировал со степенью тяжести фиброза печени (0.0+6.0). При циррозе печени (0.0+6.0) и 2,1 (0.0-6.0) и 2,2 (0.0-6.0) и 2,2 (0.0-6.0) и 2,3 нг/мл соответственно, 0.00-6.00 и 2,9 (0.0-6.00) из теменье и из теменье из теменье и и

Заключение

У детей с врожденными заболеваниями печени уровни гормона роста и ИФР-1 в крови отличаются от таковых у здоровых детей; концентрация ИФР-1 связана с этиологией заболевания печени, а уровень гормона роста достоверно выше при циррозе печени (F4), чем при менее выраженном фиброзе (F1–F3). Содержание гормона роста в крови после ТП ниже у реципиентов, переживших 6 месяцев после ТП, чем у пациентов с летальным исходом. Измерение уровней гормона роста и ИФР-1 в крови детей – реципиентов печени может быть использовано для оценки состояния печени и прогнозирования выживаемости реципиентов.

ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОФАКТОРНОГО КОРРЕЛЯЦИОННО-РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ИММУННЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ

Курабекова Р.М.¹, Олефиренко Г.А.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Пашкова И.Е.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Установлена потенциальная возможность использования молекулярных биомаркеров для персонификации режима иммуносупрессии у реципиентов солидных органов, однако диагностическое значение отдельных биомаркеров не изучено.

Цель: выявить иммунные биомаркеры, отражающие потребность в дозе такролимуса после трансплантации печени (ТП) детям, и оценить степень влияния каждого маркера с помощью многофакторного регрессионного анализа.

Материалы и методы

Обследовано 186 детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в возрасте от 3 до 105 месяцев. Детям выполнялась ТП от живого родственного донора, после которой пациенты получали 2—3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус. Концентрацию такролимуса и иммунных биомаркеров в крови измеряли методом ИФА. Взаимосвязь уровней биомаркеров с дозой и концентрацией такролимуса проводили с помощью многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

Результаты

Уровни исследованных иммунных биомаркеров: растворимого CD30 (sCD30), растворимого лиганда CD40 (sCD40L), гормона роста (Γ P), инсулиноподобного фактора роста 1 (Π P-1), ассоциированного с беременностью плазменного белка A (PAPP-A) и трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) в крови детей с терминальной стадией печеночной недостаточности достоверно отличались от таковых у здоровых детей того же возраста. После TП содержание биомаркеров в крови реципиентов достоверно отличалось от таковых до операции, что свидетельствует о вероятной связи уровней исследованных биомаркеров с функцией трансплантата. Корреляционный анализ уровней биомаркеров до, через месяц и через год после ТП с концентрацией и дозой иммуносупрессанта такролимуса через месяц и год после операции выявил наличие следующих достоверных ассоциаций: дозы такролимуса через год после ТП с уровнями TGF- β 1 – через месяц (r_s = 0,23, p = 0,04), И Φ P-1 – через год (r_s = 0,47, p = 0,00) и sCD30 – через год после ТП (r_s = -0,32, p = 0,02). С помощью многофакторного регрессионного анализа было определено уравнение для расчета дозы такролимуса с учетом уровней биомаркеров: 1,26 + 0,10 TGF- β 1 + 0,65 И Φ P-1 – 0,32 sCD30. Коэффициент множественной регрессии составил R = 0,75, p = 0,00.

Заключение

Уровни в крови TGF-β1 — через месяц, ИФР-1 — через год и sCD30 — через год после ТП могут быть использованы для расчета дозы такролимуса и персонификации режима иммуносупрессии у детей — реципиентов печени.

РОЛЬ ПАТОЛОГА В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАТИВНОЙ, ДОНОРСКОЙ И ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

Ильинский И.М., Можейко Н.П.

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

Основными задачами патолога в клинике трансплантации печени являются: 1) диагностика заболевания на основании морфологического исследования удаленной нативной печени; 2) морфологическая оценка донорской печени (нулевая и интраоперационная биопсии донорской печени); 3) послеоперационное исследование трансплантированной печени.

Наиболее клинически значимо исследование биопсийного материала. Биопсии нативной печени выполняют редко, в основном это касается донорской и трансплантированной печени. Их подразделяют на биопсии по протоколу и диагностические биопсии.

Первичное заболевание печени может оказывать влияние на развитие различных посттрансплантационных осложнений. Многие заболевания печени могут рецидивировать в трансплантате. Поэтому важным является морфологическое исследование удаленной нативной печени реципиентов.

Биопсию донорской печени выполняют у посмертного донора *in situ* при сохраненном кровообращении или же после отмывки органа охлажденным консервирующим раствором. Это так называемые нулевые биопсии донорской печени. Целью исследования таких биоптатов является диагностика предсуществующей патологии печени донора. При решении вопроса о пригодности печени для трансплантации хирурги прежде всего обращают внимание на отсутствие или наличие жирового гепатоза, его степень и характер. Тяжелая макровезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов может быть причиной первично не функционирующего трансплантата.

После пересадки печени биопсию трансплантата выполняют для диагностики осложнений, вызвавших его дисфункцию. Как в ранние, так и в поздние сроки после операции патология в трансплантированной печени может быть самого различного характера, включая не только многочисленные болезни нативной печени, но и большое количество «специфических» осложнений — различные типы отторжения, условно-патогенные инфекции и т. д. Причем в трансплантате может быть одновременно сочетание двух и более осложнений.

Таким образом, клинический патолог принимает участие в диагностике заболеваний и тем самым косвенно в лечении на всех этапах подготовки пациентов к трансплантации печени. Патолог является членом трансплантационной команды, и его работа имеет выраженную клиническую направленность.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕХНИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

Ильинский И.М., Можейко Н.П.

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

Тонкоигольная аспирационная биопсия является менее травматичной по сравнению с толстоигольной пункционной биопсией печени. Аспирационная цитология трансплантированной печени позволяет дифференцировать различные воспалительные изменения при остром отторжении, вирусной или бактериальной инфекции. Использование тонкоигольной аспирационной биопсии позволяет уменьшить частоту выполнения более инвазивной толстоигольной пункционной биопсии трансплантированной печени. Однако она неадекватна при диагностике хронического отторжения, так как в аспирате мало клеток портальных трактов. Поэтому тонкоигольная аспирационная биопсия трансплантированной печени не получила широкого распространения.

Чрескожная толстоигольная пункционная биопсия является стандартной процедурой для диагностики заболеваний трансплантированной печени. В настоящее время используют ультразвуковой контроль, который значительно превосходит слепой метод по качеству биоптатов и по снижению риска осложнений. Биоптаты считаются адекватными при наличии в гистологических срезах не менее шести полных портальных трактов. Для постановки диагноза требуются гистологические препараты хорошего качества и достаточно полная клиническая информация. Ошибки при гистологической диагностике могут быть связаны с недостаточным объемом биоптата, но чаще они бывают из-за отсутствия или ошибочной клинической информации. Например, диагноз возвратного или *de novo* вирусного гепатита трансплантата может быть поставлен только при наличии морфологического диагноза нативной печени и серологических данных о наличии определенного типа вирусного гепатита.

Осложнения, связанные с биопсией, бывают редко. Большинство из них бывают умеренными и лечатся консервативно. К наиболее серьезным осложнениям чрескожной пункционной биопсии трансплантированной печени относится образование артерио-портальных шунтов и редко артерио-билиарных свищей с развитием гемобилии.

Трансьюгулярная биопсия печени считается худшим вариантом по сравнению с чрескожной биопсией печени. Ее выполняют, когда имеются противопоказания для выполнения чрескожной биопсии. Для выполнения трансьюгулярной биопсии печени требуется обученный персонал. По сравнению с чрескожной пункционной биопсией печени трансьюгулярная биопсия занимает больше времени, и это более дорогая процедура. Обычными показаниями для проведения трансьюгулярной, а не чрескожной биопсии печени, являются нарушение коагуляции и массивный асцит. Менее частыми показаниями для выполнения трансьюгулярной биопсии печени являются: высокая степень ожирения, небольшие размеры цирротической печени, подозрение на сосудистую опухоль или пелиоз печени.

Таким образом, трансъюгулярная биопсия печени является относительно безопасным методом, обеспечивающим получение биоптатов, по своему качеству сопоставимых с образцами чрескожной биопсии печени.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ ИЗЪЯТИИ ДОНОРСКОГО ОРГАНА

Корнилов М.Н.¹, Милосердов И.А.^{1, 2}, Зубенко С.И.¹, Круглов Д.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Длительная консервация органа приводит к истощению энергетического ресурса клетки, а свободные радикалы кислорода при недостаточной возможности действия антиоксидантных систем приводят к гибели клетки на микроуровне, что в конечном итоге реализуется в отсутствие начальной функции трансплантата, а следовательно, увеличение продолжительности холодовой ишемии влияет на результат трансплантации. Расстояния между крупными региональными центрами в Российской Федерации, как правило, исчисляются сотнями и даже тысячами километров, что изначально определяет длительные сроки холодовой ишемии и высокий риск дисфункции и/ или отсутствия начальной функции трансплантата.

Цель: проанализировать влияние расстояния перевозки органа на длительность холодовой ишемии и определить «пороговое» расстояние перемещения, выше которого результат трансплантации находится за гранью приемлемых значений.

Материалы и методы

С января 2004 года по май 2018 года в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 427 трансплантаций печени от посмертного донора. Средний возраст реципиентов составил 43 [31–53] года. Мужчин — 198, женщин — 229. Из массива данных выбраны трансплантаты, полученные из региональных центров, доставленные в центр авиатранспортом: Уфа — 2 трансплантата, Воронеж — 4, Нижний Новгород — 1; сформирована группа І. Все остальные трансплантации составили группу ІІ. С целью получения однородной выборки исключены трансплантаты, полученные из отдаленных районов Московской области, хотя из-за неразвитой инфраструктуры и доставки автомобильным транспортом длительность холодовой ишемии трансплантата была сопоставима. Все доноры оценивались исходя из шкалы DRI (Donor Risk Index, S.Feng).

Результаты

Предварительная оценка донора проводилась на основании данных, полученных от удаленного центра. Все доноры оценивались с учетом шкалы DRI, при неизвестном показателе времени холодовой ишемии: орган должен был соответствовать критериям, близким к «идеальному» трансплантату, что дает оценку, равную 1,0 (по шкале DRI), увеличение показателя происходит за счет изменения одного фактора – время холодовой ишемии.

Во всех наблюдениях донорский орган доставлялся авиационным транспортом регулярных авиалиний. Операцию у реципиента начинали только при наличии информации о посадке самолета в аэропорту назначения.

В связи с вышеназванными особенностями в I группе время холодовой ишемии трансплантата составило от 420 до 530 минут, что значимо больше, чем в группе II – 270 [240–320] минут, при сопоставимой продолжительности вторичной тепловой ишемии трансплантата и обшей продолжительности операции. Безусловно, при удлинении времени холодовой ишемии ожидалось усугубление ишемическо-реперфузионного повреждения, однако значимых различий в степени выраженности цитолитического синдрома не наблюдалось.

Выводы

При невозможности использования донорской печени в региональном центре следует рассматривать возможности перенаправить орган в ближайший трансплантационный центр. Результат трансплантации при дистанционном изъятии определяется предварительной оценкой донорского органа и четкой координацией бригады забора и трансплантации.

МАЛОИНВАЗИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Монахов А.Р.^{1, 2}, Миронков Б.Л.¹, Восканов М.А.¹, Мещеряков С.В.¹, Латыпов Р.А.¹, Пец В.А.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение

За период наблюдения прослеживается существенный прогресс в развитии интервенционной коррекции хирургических осложнений у детей после трансплантации печени. Способ зарекомендовал себя как эффективный метод хирургической помощи детям, у которых развились хирургические осложнения после трансплантации печени.

Цель: оценить пул пациентов, хирургическую технику и результаты интервенционной коррекции хирургических осложнений после трансплантации у педиатрических пациентов.

Методы

С мая 2015 года по май 2018 года было выполнено 269 трансплантаций печени детям. У 27 пациентов (14 мальчиков и 13 девочек) были применены интервенционные методы коррекции осложнений, 11 детям выполнена коррекция хирургических осложнений со стороны артериального анастомоза, 6 детям — со стороны анастомоза воротной вены и 10 детям выполнена коррекция осложнений билиодигестивного анастомоза.

Возраст пациентов — от 6 мес. до 14 лет $(2,1\pm3,2\ \text{года})$. Масса тела детей варьировала от 5,8 до 51 кг $(10,7\pm4,7\ \text{кг})$. Показанием для трансплантации был цирроз печени в исходе следующих заболеваний: аномалии развития желчевыводящих путей — в 14 случаях, болезнь Кароли — в 4 случаях, болезнь Байлера — в 4 случаях, болезнь Вильсона — в 1 случае, аутоиммунный гепатит — в 1 случае, дефицит альфа-1-антитрипсина — в 1 случае, фульминантный гепатит — в 1 случае и лангергансноклеточный гистиоцитоз — в 1 случае. Все пациенты имели терминальную стадию печеночной недостаточности.

Коррекция артериального анастомоза подразумевала эндоваскулярную ангиопластику в условиях рентгеноперационной: баллонную вазодилатацию – в 4 случаях, баллонную вазодилатацию и стентирование – в 7 случаях. Всем пациентам после вмешательства проводилась перманентная гепаринизация в индивидуальной дозировке под контролем АЧТВ каждые 6 часов.

Коррекция анастомоза портальной вены также подразумевала собой эндоваскулярную ангиопластику — баллонную вазодилатацию в 2 случаях и баллонную вазодилатацию и стентирование воротной вены в условиях рентгеноперационной в 4 случаях. В послеоперационном периоде все пациенты получали пероральную антиагрегантную терапию.

Коррекция осложнения со стороны билиодигестивного анастомоза включала в себя чрескожное чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование билиарного дерева трансплантата, с последующей запрограммированной заменой дренажей на аналогичные большего диаметра. Всего за период наблюдения было выполнено 53 вмешательства.

Результаты

Срок наблюдения составил от 8 дней до 3 лет. Все пациенты живы, с удовлетворительной функцией трансплантата. В раннем послеоперационном периоде у пациентов после коррекции сосудистых осложнений наблюдалось стойкая положительная динамика по данным ультразвуковой доплерографии — увеличение ламинарной скорости кровотока по воротной вене и артерии трансплантата до нормальных показателей, снижение показателей цитолитического синдрома по данным биохимического анализа крови. У пациентов после коррекции осложнений со стороны

билиодигестивного анастомоза наблюдалось снижений показателей холестатического синдрома по данным биохимического анализа крови, уменьшение диаметра желчных протоков трансплантата по данным УЗИ, регресс клинических проявлений холангита.

Вывол

Интервенционная коррекция хирургических осложнений после трансплантации печени — это безопасная и эффективная методика для детей, у которых развились хирургические осложнения со стороны сосудистых и билиодигестивных анастомозов, так как методы являются малоинвазивными и позволяют избежать травматичных реконструктивных оперативных вмешательств, а также достичь нормализации функции трансплантата печени за короткое время.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ГИСТИОЦИТОЗОМ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

Чеклецова Е.В.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Латыпов Р.А.¹, Пец В.А.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – редкое заболевание, которое рассматривается как накопление и пролиферация патологических гистиоцитов (клеток Лангерганса) в органах и тканях, ведущие к локальному повреждению и нарушению функции пораженных органов. При мультисистемной форме заболевания поражение гепатобилиарной системы встречается в 19–60% случаев, клинические проявления могут варьировать от умеренной гепатомегалии до развития печеночно-клеточной недостаточности.

Цель: определить показания и оптимальные сроки проведения трансплантации печени у детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса.

Материалы и методы

Двум детям в возрасте 7 лет (масса тела 16.8 ± 1.8 кг) с мультисистемной формой ГКЛ проведена трансплантация печени (ТП). У обоих детей был верифицирован цирроз печени в стадии декомпенсации (PELD 28 ± 4.2). В клинической картине выявлены синдром холестаза (билирубин общий 409.3 ± 167.7 мкмоль/л, билирубин прямой 164.4 ± 58.5 мкмоль/л, ГГТ 225.7 ± 16.5 Е/л, ЩФ 1705.5 ± 737.5 Е/л), печеночно-клеточная недостаточность (альбумин 32.3 ± 0.4 г/л, ПТИ 47.5 ± 4.9 г/л), портальная гипертензия (ВРВП 2-й ст., асцит, спленомегалия 37.9 ± 1.1 см²), гиперспленизм (тромбоциты $83 \pm 28.3 \times 10^9$ /л), выраженная задержка физического развития. В посттрансплантационном периоде иммуносупрессивная терапия у детей была представлена ингибиторами кальцийневрина (такролимус) в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) и микофенолатами (МФ). Средняя концентрация такролимуса в сыворотке крови 7.9 ± 0.9 нг/мл. Сроки наблюдения 15.5 ± 3.5 мес. (13–18 месяцев).

Результаты

Родственная трансплантация левой доли печени проведена у одного ребенка, второй получил трансплантат (левый латеральный сектор печени) от посмертного донора. Показанием к проведению ТП у обоих детей были угрожающие жизни осложнения цирроза печени. По данным патоморфологического исследования во всех случаях диагностирован вторичный билиарный цирроз.

Выводы

Положительное решение вопроса о проведении трансплантации печени должно быть принято у данной категории больных в стадии ремиссии по основному заболеванию при наличии клини-ко-лабораторно-инструментальных признаков цирроза печени в стадии декомпенсации. Оптимальные сроки проведения ТП — до развития критических проявлений печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии. Проведение ТП позволит улучшить жизненный прогноз у детей с ГКЛ с тяжелым поражением гепатобилиарной системы.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Маломуж О.И.¹, Монахов А.Р.^{1, 2}, Жилкин И.В.¹, Корнилов М.Н.¹, Головинский С.В.¹, Прокуратова С.Ю.¹, Пец В.А.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цирроз печени (ЦП) при муковисцидозе (МВ) относится к билиарным циррозам, прогрессирующим за счет нарастания симптомов портальной гипертензии и гиперспленизма, стоит на 3-м месте среди причин смерти при МВ. Своевременно проведенная трансплантация печени (ТП) на фоне стабильного течения бронхолегочного процесса может привести к стабилизации, а в некоторых случаях к улучшению функции легких после операции.

Цель: изучить особенности течения послеоперационного периода у больных с MB, проанализировать результаты ТП у данной категории пациентов.

Материалы и методы

Было изучено 6 пациентов (5 мужчин, 1 женщина), двум из которых была проведена трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора, четырем — трансплантация печени от посмертного донора. Возраст пациентов на момент ТП составил от 9 до 22 лет (средний возраст — 14.1 ± 3.97 года). У одной пациентки диагноз МВ был верифицирован через 5 лет после проведения ТП ввиду отсутствия клинических и рентгенологических признаков поражения бронхолегочной системы на момент проведения ТП.

Результаты

Срок наблюдения за пациентами после ТП составил от 4 месяцев до 8,5 года (в среднем 37,1 ± 39,4 мес.). У всех реципиентов после проведения ТП функция печеночного трансплантата сохранялась стабильной и удовлетворительной (ферменты цитолиза и холестаза в норме, белково-синтетическая функция трансплантата сохранна), ОАК без признаков угнетения ростков кроветворения. Концентрация такролимуса варьирует в пределах 3,2-7,2 нг/мл (в среднем $5,58 \pm 1,2$ нг/мл). Все пациенты получают базисную терапию по муковисцидозу. ИС-терапия проводится по моно-, двух- или трехкомпонентному протоколу: ГКС + ингибиторы кальциневрина / \pm МФФ. Одному пациенту через 6 мес. после ТП была проведена спленэктомия в связи в выраженной цитопенией; у одного пациента через 3 года после ТП – развитие муковисцидоззависимого сахарного диабета, контролируемого на фоне проведения инсулинотерапии; у одного пациента через 2,5 года после проведения ТП выявили маркеры HBV-инфекции de novo (HBsAg+, HBV ДНК+), в связи с чем проводится ПВТ аналогами нуклеозидов, на фоне чего отмечено снижение уровня виремии. При анализе у пациентов (n = 6) микробиологического диагноза: наличие в мокроте S. aureus – у 100% пациентов, *P. aeruginosa* (хронический и интермиттирующий высев) – у 50% пациентов, Aspergillus flavus – у 12% пациентов. Функция внешнего дыхания (ОФВ1) колебалась в пределах нормальных значений у 5 пациентов, у 1 пациента ОФВ1 была снижена до 65-85%.

Выводы

У молодых пациентов с верифицированным диагнозом «ЦП неуточненной этиологии» необходимо проведение скрининга на предмет исключения МВ. В послеоперационном периоде наблюдается стабильное течение бронхолегочного процесса.

Стабильное течение бронхолегочного процесса, в ряде случаев улучшение его течения, наблюдалось у ряда пациентов, что согласуется с данными мировой литературы. У одного пациента наблюдалось развитие инвазивного аспергиллеза легких, однако на фоне проведения противогрибковой терапии, коррекции ИС-терапии отмечалась ремиссия заболевания.

4.	ТРАНСПЛАНТАЦИЯ	ПОЧКИ

ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ НА ОСНОВЕ WEB-ПРИЛОЖЕНИЯ: ОПЫТ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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

РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

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

Цель работы: создать автоматизированный лист ожидания трансплантата почки от умершего донора с функцией аллокации органов.

Проект выполнен в виде web-приложения совместно с компанией «EPAM Systems» (Республика Беларусь). Интерфейс программы состоит из нескольких блоков: «Картотека», содержащий паспортные данные пациентов с указанием их контактных данных; «Клиническая информация», включающий в себя блок иммунологических данных пациентов и клинической информации; «Обследования» и «Заключение консилиума», которые основываются на результатах обследований и определяют пригодность к постановке в лист ожидания. Система имеет обратную интерактивную связь с врачами диализных центров и центров трансплантации, а также функцию отправки сообщений на электронную почту врачам диализных центров и трансплантологам о необходимости и сроках обновления обследований, постановке в лист ожидания и др.

Web-приложение помогает в распределении донорских органов на основе заложенных в нее шести принципов справедливости и шести принципов эффективности. Принципами справедливости являются: приоритет пациентам, которые дольше ждали почечный трансплантат; учет территориальной совместимости донора и реципиента; повышение шансов на трансплантацию почки у пациентов «неполным» фенотипом (гомозиготы); приоритет высокосенсибилизированным пациентам; приоритет детям; приоритет пациентам, нуждающимся в трансплантации нескольких органов. Принципы эффективности: 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.

Созданное web-приложение позволяет в любой момент времени из любой точки мира, где есть интернет, в том числе и с мобильных устройств, распределять органы. Система имеет интерактивный интерфейс с целью контроля основных этапов нахождения в листе ожидания, автоматизированный трехэтапный процесс подбора реципиентов с визуальным контролем и подтверждением результатов специалистами. Также имеется учет риска ранней дисфункции трансплантата на основе клинических показателей донора и реципиента. Конечный результат – приоритезированный список реципиентов с балльной оценкой по каждому фактору и возможностью выполнения окончательного выбора консилиумом врачей.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОТЕКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА НА ЭТАПЕ ЭКСПЛАНТАЦИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Лавринюк Р.П.², Карпицкий А.С.², Шестюк А.М.², Лавринюк Е.П.², Пикиреня И.И.¹

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

Цель: оценить эффективность комплексного применения схемы фармакологической протекции ($\Phi\Pi$) препаратами на этапе эксплантации.

Материалы и методы

В данное исследование по критериям включения и исключения включены 100 ПД с СМ, возраст которых составил от 18 до 65 лет (46,9 \pm 9,8 года). На этапе эксплантации нами была использована схема ФП с применением растворов гепарина, стрептокиназы и эбрантила. Обследуемых разделили на 2 группы: в 1-ю группу включены 100 кадаверных почек от ПД, которым примененяли ФП на этапе эксплантации. Во 2-ю группу вошли 100 кадаверных почек от ПД, у которых не использовались ФП на этапе эксплантации. В последующем была проведена оценка функции трансплантата у реципиента в ранний посттрансплантационный период.

Результаты

После констатации СМ и проведения кондиционирования ПД у всех доноров были выполнены эксплантации (100%), при этом мультиорганных заборов в 1А и 1Б группах – 72%, во 2А и 2Б группах – 61,6%. При изучении функции почечного трансплантата по степени сохранности выявлены различия по первичной функции, в 1-й группе доля почек с первичной функцией 65,7%, тогда как в 1Б – 39,1% соответственно ($\chi^2 = 6.7$, p = 0,010).

Выводы

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

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

² УЗ «Брестская областная больница», Брест, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ГЕМОДИАЛИЗА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У РЕЦИПИЕНТОВ РЕНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Билевич О.А.^{1, 2}, Овсянников Н.В.^{1, 2}, Терещенко В.Ю.¹

- 1 ФГБОУ ВО «ОМГМУ», ОМСК
- 2 БУЗОО «ГКБ № 1 имени А.Н. Кабанова», Омск

Введение

В последние годы особое внимание исследователей уделяется отдаленным результатам трансплантации почки (ТП), которые до настоящего времени ограничиваются повышенной смертностью пациентов, в том числе вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. До ТП, находясь на гемодиализе (ГД), пациенты подвергаются постоянному воздействию ряда факторов, обусловленных уремическим статусом и самой заместительной терапией, что приводит к структурнофункциональной перестройке сердечно-сосудистой системы и повышает сердечно-сосудистый риск.

Цель исследования: оценить влияние длительности гемодиализной терапии до ТП на структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у реципиентов ренального трансплантата.

Материалы и методы

В исследование были включены 32 пациента (17 мужчин и 15 женщин) в возрасте 42 (29; 52) лет с функционирующим ренальным трансплантатом. Пациентам была выполнена эхокардиография: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) диагностировалась при значении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин. Для оценки кальциноза клапанов сердца применялась полуколичественная балльная шкала. Для оценки жесткости артерий использовался показатель SI (индекс жесткости), рассчитанный по контурному анализу периферической пульсовой волны, регистрируемой методом фотоплетизмографии.

Результаты

Распространенность ГЛЖ в исследуемой группе составила 96%. У 32% пациентов выявлены признаки кальциноза клапанов сердца выраженностью от 0,5 до 2 баллов. Проведенный корреляционный анализ показал статистически значимую положительную связь длительности ГД, предшествовавшего ТП, со значением ИММЛЖ ($r_s = 0,427, p = 0,030$), а также со степенью кальциноза клапанов сердца ($r_s = 0,468, p = 0,018$). Значение SI у пациентов исследуемой группы составило 9,5 (7,8; 10,9) м/с, что выше должных значений – 8,0 (7,3; 8,5), p = 0,004. Статистически значимая связь средней силы выявлена между SI и продолжительностью гемодиализной терапии до ТП ($r_s = 0,471; p = 0,041$).

Заключение

У реципиентов ренального трансплантата продолжительность ГД до ТП ассоциирована с развитием ГЛЖ, кальциноза клапанов сердца и повышенной жесткостью сосудистой стенки артерий. Таким образом, стаж гемодиализного лечения, предшествовавшего ТП, является неблагоприятным фактором, определяющим структурно-функциональные изменения сердца и сосудов у реципиентов ренального трансплантата.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ НЕФРЭКТОМИЯ У РОДСТВЕННОГО ДОНОРА С ВАРИАНТНОЙ СОСУДИСТОЙ АНАТОМИЕЙ

Корнилов М.Н.¹, Милосердов И.А.^{1, 2}, Сайдулаев Д.А.¹, Зубенко С.И.¹, Богданов В.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

С момента внедрения лапароскопической нефрэктомии у донора в 1995 году длительное время считалось, что множественные сосуды у донора являются противопоказанием к выполнению операции в лапароскопическом варианте. С накоплением опыта было показано, что улучшение хирургической техники позволяет снизить повышенный риск оперативного вмешательства.

В данной работе представлен наш опыт лапароскопической нефрэктомии у доноров с вариантной сосудистой анатомией.

Материалы и методы

С января 2016 года по декабрь 2017 года в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 106 лапароскопических нефрэктомий, преимущественно с ручной ассистенцией. Сложная сосудистая анатомия встречалась в 22,6% (22) наблюдений (группа 1), из них: дополнительная артерия — 18 случаев, дополнительные две артерии — 1, дополнительная почечная вена — 8, рассыпной тип строения почечной вены — 1 наблюдение. Доноры со стандартной сосудистой анатомией составили вторую группу — 84 наблюдения.

Результаты

Время оперативного вмешательства было сопоставимо в обеих группах: 55 [40–63] минут во второй и 60 [48–65] минут в первой. Объем кровопотери также значимо не отличался и составил 70–100 мл за оперативное вмешательство. Осложнений при выполнении оперативного вмешательства не зарегистрировано. При проведении корреляционного анализа влияния множественных сосудов на продолжительность операции, наличие осложнений не выявлено.

Выводы

Наш опыт показывает, что вариантная анатомия почек — довольно частое явление в донорской популяции, при этом основные параметры оперативного вмешательства не отличаются от «стандартной» операции и при соответствующем опыте хирурга не являются противопоказанием к лапароскопическому варианту оперативного вмешательства.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНИКИ ФОРМИРОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ АНАСТОМОЗОВ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Колсанов А.В., Яремин Б.И., Мякотных М.Н., Рубцов А.А.

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

Одним из главных условий нормальной функции, жизнеспособности почечного трансплантата является его адекватная перфузия. В связи с вариантной анатомией почечных артерий и наличием нескольких рядом расположенных сосудов, с которыми может быть осуществлен анастомоз, существует множество схем артериального анастомоза аллотрансплантата. Однако единого мнения среди хирургов о том, какая из них обеспечивает наилучший кровоток, до сих пор нет.

В ходе представленной научной работы была поставлена цель оптимизировать технику формирования сосудистого анастомоза в трансплантации почки.

Для реализации цели решались следующие задачи: изучить параметры гемодинамики почечного трансплантата при различных способах анастомоза, проанализировать и сравнить эти параметры, найти оптимальные способы анастомоза с точки зрения гемодинамики.

На основании результатов КТ и УЗДГ почек и почечных артерий у пациентов, перенесших пересадку почки, были построены компьютерные 3D-модели почечной артерии и артериального почечного русла при анастомозах почечной артерии с наружной подвздошной (группа I), внутренней подвздошной (группа II) и общей подвздошной (группа III) артериями, а в случаях с множественными артериями — при формировании общего ствола (Па подгруппа) или раздельного анастомозирования с общей подвздошной артерией (Пб). Затем при помощи программы Abaqus проведен анализ гемодинамических параметров внутрисосудистого кровотока, а именно: объемная скорость кровотока, удельный почечный кровоток (отношение объемной скорости кровотока к массе трансплантата), визуальная оценка турбулентности кровотока.

Были получены следующие результаты: объемный почечный кровоток во II (594 см³/мин) и III (610 см³/мин) группах больше, чем в I (550 см³/мин); удельный почечный кровоток в III группе превосходит I и II на 0,34 см³/мин/г; высокая турбулентность была видна в области угла анастомоза в I и III группах. Объемный почечный кровоток в подгруппах IIа и IIб соответственно равен 615 и 585 см³/мин, причем при наличии добавочной артерии, отходящей от нижнего полюса, при визуальной оценке наблюдалось снижение линейной скорости кровотока в нижнеполюсной сегментарной артерии.

По итогам результатов исследований можно сделать вывод, что при наличии одиночной почечной артерии лучшая перфузия наблюдается при анастомозировании с общей и внутренней подвздошными артериями. При множественных артериях почки лучшая перфузия наблюдается при формировании единого соустья почечных артерий.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТКРЫТОЙ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ

Корнилов М.Н.¹, Милосердов И.А.^{1, 2}, Биктимиров Р.Г.^{3, 4}, Сайдулаев Д.А.¹, Биктимиров Т.Р.^{3, 4}, Зубенко С.И.¹, Богданов В.С.¹, Гайдарова А.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ³ ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Химки, Московская область

4 ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

В рамках подготовки к трансплантации почки пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), находящимся на диализном этапе, рекомендовано выполнение билатеральной нефрэктомии. В то время как данная операция считается относительно безопасной (согласно литературным данным, частота осложнений не превышает 5%, а летальность 3%), она предотвращает развитие таких осложнений ХПН, как протеинурия, макрогематурия, реноваскулярная гипертензия, рецидивирующая мочевая инфекция, малигнизация кист. На данный момент существует 2 основных способа выполнения билатеральной нефрэктомии: открытый и лапароскопический с последующим извлечением почек через разрез по Пфаненштилю.

Цель работы: ретроспективный анализ результатов билатеральной нефрэктомии, сравнение длительности госпитализации, частоты осложнений при использовании открытой и лапароскопической техники.

Материалы и методы

За период с 2012-го по 2017 г. в клинике НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 50 билатеральных нефрэктомий. Из них 29 были выполнены открытым способом (БНЭ), а 21 — лапароскопическим (ЛБНЭ). Средняя продолжительность ЛБНЭ была выше, чем у БНЭ (205 минут и 161 минута соответственно), однако средняя длительность госпитализации у ЛБНЭ составила 10 койко-дней, в то время как у БНЭ средняя продолжительность составила 22 койко-дня. Общая частота осложнений составила 10% (5 случаев). Частота осложнений в группе ЛБНЭ составила 5% (1 случай из 21) — тромбоз артериовенозной фистулы (АВФ) на операционном столе. Выполнена тромбэктомия из фистульной вены, с полным восстановлением функции АВФ. Частота операционных осложнений после БНЭ составила 14% (4 случая). Разрыв капсулы селезенки наблюдался у 1 пациента (3,4%). В 1 наблюдении (3,4%) на фоне инфекции в раннем послеоперационном периоде развилась фебрильная лихорадка, купированная усилением антибактериальной терапии. В 1 случае (3,4%) имела место полная эвентерация на 10-е сутки, выполнено наложение вторичных швов, без рецидива. У одного больного в раннем послеоперационном периоде развилась ТЭЛА с летальным исходом.

Выводы

Длительность операции лапароскопической билатеральной нефрэктомии выше, чем открытой, однако применение лапароскопической техники значительно сокращает срок госпитализации, а также уменьшает частоту послеоперационных осложнений.

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Перлин Д.В., Сапожников А.Д., Александров И.В., Дымков И.Н.

ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волжский

Несмотря на то что урологические осложнения после трансплантации почки на данный момент встречаются достаточно редко, зачастую они являются причиной ухудшения результатов операций и потери трансплантатов.

При анализе 105 наиболее сложных и опасных урологических осложнений после трансплантации почки в период с 1988-го по 2017 год выделены следующие: стриктура мочеточника -30 случаев, некроз мочеточника -20 случаев, конкременты трансплантата -10 случаев.

При стриктуре мочеточника и удовлетворительном общем состоянии, относительно стабильной функции трансплантата и наличии минимальной проходимости контраста в мочевой пузырь выполнялось стентирование мочевых путей в срок до 12–16 недель (60 наблюдений). Причем отмечено, что рецидивов при данном виде лечения больше, чем при реконструктивно-пластических операциях по восстановлению мочевыделительного тракта.

Анализ результатов лечения мочеточниковых осложнений достаточно убедительно свидетельствует в пользу чрескожных методов. Так, с применением чрескожной нефростомии, перкутанной нефролитоэкстракции, перкутанной нефролитотрипсии мини-инвазивной методики с использованием лазерного литотриптера количество утерянных трансплантатов составило 10%, летальность -2%, а средняя продолжительность госпитализации в 2 раза ниже, чем при других видах оперативного лечения.

При полном отсутствии проходимости контраста в мочевой пузырь или протяженном стенозе мочеточника выполнялись реконструктивные операции. Методом выбора в на данный момент является лапароскопическое формирование пиелоуретероанастомоза с собственным мочеточником реципиента. Выбор основан на высоком риске раневых осложнений при открытых операциях, учитывая применение иммуносупрессии и резистентной мочевой флоры, а также выраженного рубцово-спаечного процесса вокруг трансплантата.

В заключение хочется отметить, что наилучшие результаты лечения сложных урологических осложнений достигаются с применением рентген-интервенционных и эндоскопических оперативных методов лечения по сравнению с открытыми реконструктивными операциями.

ДИАГНОСТИКА И ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОЦЕЛЕ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ

Эктов Д.Б., Валов А.Л., Молчанова Е.А.

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Цель исследования: выработать алгоритм диагностики и оперативного лечения лимфоцеле после аллогенной трансплантации трупной почки (ATTII) у детей.

Материалы и методы

В исследование включены 229 детей в возрасте от 5 лет до 17,5 года (средний возраст $11,5 \pm 8,5$), которым в период с 01.2010 по 11.2017 в отделении по пересадке почки РДКБ выполнена аллогенная трансплантация трупной почки.

У 28 пациентов в раннем послеоперационном периоде в ложе почечного трансплантата было выявлено жидкостное образование объемом более 100 см³. С целью верификации диагноза под ультразвуковым контролем проводилась тонкоигольная аспирация образования с последующим бактериологическим и биохимическим исследованием. У всех 28 пациентов биохимический состав аспирата был близок к составу лимфы. У одного пациента после аспирации при динамическом УЗИ-контроле не было выявлено жидкостных образований. У троих детей после аспирации выполнено внешнее дренирование лимфоцеле с последующим удалением дренажа на 25–30-е сутки. При динамическом наблюдении у одного ребенка после удаления дренажа выявлен рецидив лимфоцеле. 24 пациентам выполнена марсупиализация открытым способом. Из этой группы в 4 случаях для предотвращения залипания отверстия между лимфоцеле и брюшной полостью выполнялась интерпозиция пряди большого сальника. У одного ребенка после марсупиализации сальником был выявлен рецидив лимфоцеле, что потребовало использования силиконового дренажа.

Общее количество детей, у которых для предупреждения залипания отверстия брюшины использовалась силиконовая трубка, составило 21 человек.

Результаты

Частота образования лимфоцеле составила 12,5%. После оперативного лечения лимфоцеле рецидивы не выявлены. При долгосрочном наблюдении функция трансплантатов оставалась стабильно удовлетворительной.

Выводы

Своевременная диагностика и лечение лимфоцеле предупреждает развитие урологических, сосудистых и гнойных осложнений, которые оказывают негативное влияние на функцию почечного трансплантата.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Столяревич Е.С.^{1, 2}, Жилинская Т.Р.², Артюхина Л.Ю.², Ким И.Г.¹, Томилина Н.А.^{1, 2}

 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Целью настоящего исследования было проанализировать частоту встречаемости и отдаленный прогноз различных морфологических вариантов дисфункции трансплантата в разные сроки после аллотрансплантации почки (АТП).

Материалы и методы

Проанализированы клинико-лабораторные и морфологические данные 1470 пациентов с дисфункцией трансплантата, развившейся в среднем через $48,6 \pm 46,1$ мес. после АТП и проявлявшейся повышением уровня креатинина крови до $0,23 \pm 0,14$ ммоль/л.

Результаты. В морфологической структуре дисфункции преобладали случаи острого (26,8%) и хронического (12,4%) отторжения, в 35,1% случаев выявлялся нефросклероз, с признаками нефротоксичности CNI (19,3%) или без таковых (15,8%). В 10,6% причиной дисфункции был возвратный либо *de novo* гломерулонефрит трансплантата. Структура дисфункции менялась в зависимости от срока выполнения биопсии. В первый год после АТП преобладали случаи функциональных нарушений (21%) и острого отторжения трансплантата (40,5%). Частота выявления острого отторжения оставалась высокой на протяжении первых 3 лет с момента АТП, а затем постепенно снижалась, составляя 12% в сроки более 8 лет после АТП. При этом менялось также соотношение клеточного и гуморального вариантов в структуре острого отторжения: если в ранние сроки преобладало острое клеточное отторжение, на долю которого приходилось 72% всех случаев отторжения, верифицированного в первые 12 мес. с момента АТП, то в период от 3 до 8 лет доля гуморального отторжения составила 30%, а в более поздние сроки частота клеточного и гуморального отторжения практически не различалась (48 и 52% соответственно). Частота хронического отторжения, нефросклероза, не связанного с иммунным ответом, и возвратной патологии, напротив, возрастала с 13, 26 и 5,5% в первый год до 26,4, 35,3 и 22,8% в поздние сроки после АТП.

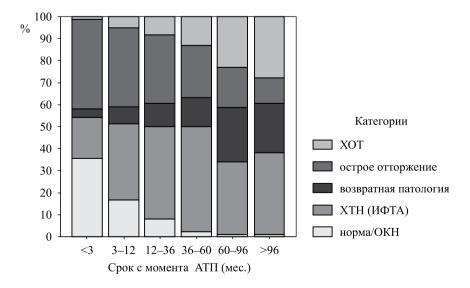


Рис. Морфологическая структура дисфункции трансплантата в зависимости от срока ее возникновения

Выводы

Патология почечного трансплантата гетерогенна по своей морфологической структуре и меняется в зависимости от срока после АТП. Наиболее частыми причинами дисфункции являются острое и хроническое отторжение трансплантата, нефросклероз, связанный с действием антигеннезависимых факторов, включая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, а также возвратная / de novo гломерулярная патология.

ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Шмарина Н.В., Боровкова Н.В., Ржевская О.Н., Загородникова Н.В.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Цель работы: оценить частоту развития острого отторжения почечного аллотрансплантата (ПАТ) и эффективность иммуносупрессивной терапии у реципиентов почки старше 60 лет в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты 61 трансплантации почки (ТП), выполненной 58 реципиентам пожилого возраста за период с 2015-го по 2017 год в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского от доноров с расширенными критериями. Разница в количестве операций и реципиентов обусловлена повторными заменными ретрансплантациями, осуществленными за анализируемый период (n = 3). Средний возраст реципиентов составил 63,5 [61, 66] года. Число несовпадений по HLA составило 4 [3, 5]. ТП пациентам была выполнена: впервые -82% (n = 50), повторно -18% (n = 11). До трансплантации помимо HLA-типирования определяли наличие антител к HLA методом мультиплексного анализа на платформе Luminex. Антитела к антигенам HLA выявили в крови 17,2% (n = 10) пациентов, у 3 трансплантация почки была первой, у 7 – повторной. Низкая степень сенсибилизации к HLA (MFI 500-1000 у. е.) выявлена у 1 пациента, средняя (MFI 1000 -3000 у. е.) – у 3, и высокая (МГІ более 3000 у. е.) – у 6. После операции использовали стандартные методы оценки функции ПАТ и проводимой иммуносупрессивной терапии: определяли концентрацию креатинина и ингибиторов кальциневрина в крови, скорость клубочковой фильтрации. Выполняли УЗДГ ПАТ, динамическую нефросцинтиграфию. По показаниям выполняли КТ с в/в контрастным усилением, биопсию почечного трансплантата. Все пациенты получали комплексную иммуносупрессию: ингибиторы кальциневрина + микофенолаты + стероиды. Индукцию химерными моноклональными антиCD25-антителами проводили у 41% пациентов (n = 25). У всех высокосенсибилизированных реципиентов и при повторной трансплантации у реципиентов без антител к HLA для профилактики отторжения применяли поликлональные антитела.

Результаты и обсуждения

Острое гормоночувствительное отторжение ПАТ диагностировали у 5 реципиентов (8,2%). В 4 случаях отторжение развилось на фоне отсроченной функции ПАТ у реципиентов без предсуществующих антител к HLA, и в 1 случае — у реципиента со средней степенью сенсибилизации. При сравнении частоты развития отторжения в зависимости от наличия предшествующей сенсибилизации к HLA достоверных различий не выявлено (p > 0,05, точный критерий Фишера). Для лечения острого отторжения использовали пульс-терапию кортикостероидами с положительным эффектом. Потерь нефротрансплантата по причине острого отторжения не отмечено.

Выводы

Частота острого отторжения у пациентов пожилого возраста составила 8,2%. Развитие острого криза отторжения у реципиентов пожилого возраста не было связано с наличием предшествующей сенсибилизации к HLA, что обусловлено эффективностью иммуносупрессивной терапии поликлональными антителами у высокосенсибилизированных реципиентов.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Томилина Н.А.^{1, 2}, Ким И.Г.^{1,}, Аришева О.С.³, Островская И.В.⁴, Котенко О.Н.⁴, Зубкин М.Л.⁵

- ¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
- ² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
- ³ Российский университет дружбы народов, Москва
- ⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва
- ⁵ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

Хроническая НСV-инфекция является серьезной причиной снижения эффективности трансплантации почки вследствие ее печеночных и внепеченочных проявлений. Применение противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения хронического гепатита С (ХГС) не только позволяет достичь быстрого устойчивого вирусологического ответа (УВО), но и способствует снижению степени печеночного фиброза. Возможности такой терапии у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность ПППД у РПТ с хронической HCV-инфекцией.

Материал и методы

В исследование включено 19 РПТ с ХГС в возрасте 50.9 ± 11.3 года (муж. -14, жен. -5). Поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала преднизолон, микофенолаты и ингибиторы кальциневрина (ИКН, Так 13/ЦиА 6). Длительность посттрансплантационного периода к началу лечения ПППД составила 5.6 ± 4.6 г. СКФ к этому сроку была 58.2 ± 19.6 мл/мин/1,73 м² (по СКD-EPI, у всех больных была более 30 мл/мин/1,73 м²). Длительность HCV-инфекции от момента диагностики составила 9.7 ± 7.2 г. Вирусная нагрузка достигала 2.3×10^6 (7.9×10^4 ; 8.6×10^6) МЕ/мл. У 7 из 19 больных выявлялся минимальный фиброз печени (F0-F1), у 5 - F2 и у 7 - продвинутый фиброз (F3-F4) по шкале МЕТАVIR. Четыре пациента получали SOF 400 мг/сут + DCV 60 мг/сут + RBV 15 мг/кг/сут в течение 12 нед., 9 чел. - SOF + DCV (12 нед.), 4 чел. - SOF + RBV (24 нед.) и 1 больной - SOF + VPV в течение 12 нед. Длительность наблюдения от момента начала лечения ПППД составила 16.7 ± 9.0 мес.

Результаты

С первых недель лечения наблюдалось снижение активности гепатита С, которое проявлялось уменьшением уровня АЛТ со 137,9 \pm 91,4 до 17,9 \pm 9,0 Ед/л (p \leq 0,0001) к концу терапии. У всех больных через 12 и 24 нед. после окончания лечения ПППД констатирован УВО. Степень фиброза печени регрессировала с 9,3 \pm 4,7 до 7,5 \pm 2,9 кПа, p \leq 0,011.

Начиная со 2-й недели терапии ПППД определялось снижение концентраций ИКН в крови: Так с 7,6 \pm 1,4 до 5,4 \pm 1,4 нг/мл (p \leq 0,021), ЦиА со 123,4 \pm 4,6 до 96,2 \pm 13,0 нг/мл (p \leq 0,001), потребовавшее увеличения дозы указанных препаратов: Так с 4,1 \pm 1,8 до 5,3 \pm 2,2 мг/сут (p \leq 0,012), а ЦиА со 182,0 \pm 70,8 до 205,0 \pm 57,1 мг/сут (p \leq 0,026)). Несвоевременная коррекция дозы Так у одного больного привела к развитию острого обратимого отторжения.

Функция почечного трансплантата за время наблюдения оставалась стабильной. СКФ к началу, на фоне лечения и к концу наблюдения составила соответственно: 58.2 ± 19.6 ; 56.6 ± 24.5 и 61.7 ± 27.0 мл/мин/1.73 м², а суточная протеинурия 0.9 ± 1.8 ; 0.8 ± 2.1 и 1.1 ± 2.6 г/сут ($p \le 0.39$) соответственно. Серьезные НЯ, за исключением эпизода острого отторжения, не наблюдались.

Выводы

Препараты прямого противовирусного действия эффективны и безопасны у РПТ с ХГС. Высокая вероятность снижения концентраций ИКН в процессе лечения требует тщательного мониторинга во избежание дисфункции почечного трансплантата.

ПЛАНОВАЯ БИОПСИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: ПРОТОКОЛ ИЛИ ИЗБЫТОЧНАЯ ПРОЦЕДУРА?

Гоголев Д.В.¹, Чичагова Н.А.¹, Скворцов А.Е.¹, Логинов И.В.², Кузьмин Д.О.², Ананьев А.Н.¹, Кутенков А.А.², Ульянкина И.В.², Кукушкин А.А.², Резник О.Н.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
 ² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Введение

Современные методы динамического наблюдения за пациентами, перенесшими трансплантацию органа, позволяют на ранних стадиях заподозрить характер его повреждения. Рассматривая трансплантацию почки как частный случай, необходимо помнить, что наиболее информативным методом исследования на сегодняшний день остается биопсия трансплантата. Именно она позволяет дифференцировать тип иммунологического конфликта и степень повреждения органа.

Материалы и методы

Для анализа использовались данные биопсии, полученные при плановом обследовании 47 реципиентов (возраст от 23 до 64 лет), мужчины составили 86,96%, женщины — 13,04%. Анализ результатов исследования и оценка полученных данных в указанный период проводились в одной лаборатории и одним специалистом.

Результаты

В большинстве исследований была выявлена IgA-нефропатия трансплантата (51,1%); следующей по значимости была CNI-нефротоксичность (46,8%). В равной мере определялись Т-клеточное повреждение (27%) и гуморальное отторжение трансплантатов (23,4%). Поскольку исследование проводилось ретроспективно, удалось проследить частоту утраты функции трансплантата в группе обследованных пациентов, которая составила 14%. При детальном анализе причины возврата на заместительную почечную терапию диализом распределились следующим образом: IgA-нефропатия – 42%; Т-клеточный криз отторжения – 28,6%; гуморальный криз отторжения – 14,2%; CNI-нефротоксичность – 28,6%. Отдельно стоит отметить, что в 69,9% случаев IgA-нефропатия и CNI-нефротоксичность встречались сочетанно. Поскольку частота встречаемости данного вида гломерулонефрита очевидно значима, нами дополнительно был проведен подсчет скорости клубочковой фильтрации на момент выполнения биопсионного исследования: пациенты с СКФ более 50 составили 21,7%; от 30 до 50 – 30,4%; менее 30 – 47,8%.

Выводы

Наиболее интересными по полученным результатам представляются частая встречаемость IgA-нефропатии и очевидная тенденция к сочетанному течению с CNI-нефротоксичностью. Основная доля заболевания установлена на стадии, не позволяющей проведение патогенетической терапии в силу ее неэффективности. Лечение данного вида патологии, на наш взгляд, должно сочетать классический подход в лечении IgA-нефропатии с помощью препаратов группы глюкокортикостероидов и минимизацию явлений CNI-нефротоксичности путем конверсии на альтернативные группы препаратов (mTOR), после разрешения того или иного вида иммунологического конфликта (если таковой был установлен). Результативность проводимой терапии может быть повышена в том случае, если биопсионное исследование будет проводиться ежегодно в плановом порядке, что обеспечит раннее выявление патологии на бессимптомном этапе. Вероятнее всего, плановая биопсия трансплантата должна быть включена в медицинский экономический стандарт.

ВЫРАЖЕННАЯ ГИПОНАТРИЕМИЯ ПРИ ТАКРОЛИМУС-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ: ВАРИАНТЫ КОРРЕКЦИИ

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

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
 ² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Ввеление

Такролимус-индуцированная нефротоксичность хорошо известна, однако тяжелая симптоматическая гипонатриемия обычно не упоминается при использовании этого препарата. Достаточно часто реципиенты почки обращаются с жалобами на головную боль, тошноту, рвоту, общую слабость, мышечные подергивания, непроизвольное мочеиспускание, нарушение поведения в виде повышенной возбудимости, дезориентации в пространстве, угнетение уровня сознания. Обычно проводится диагностический поиск по исключению инфекционных, воспалительных процессов, гиперконцентрации иммуносупрессивных препаратов, Т-клеточного и гуморального отторжения, однако все вышеперечисленные симптомы могут быть и при снижении уровня натрия в сыворотке крови.

Материалы и методы

В 2017—2018 гг. нами было обследовано 14 пациентов (средний возраст — 43.2 ± 1.52 года, 5 мужчин и 9 женщин) с уровнем натрия в сыворотке крови от 119 до 134 ммоль/л. В исследуемой группе симптоматическая гипонатриемия различной степени тяжести имелась у всех реципиентов почек, получающих иммуносупрессивную терапию такролимусом, несмотря на его целевые концентрации. Другие причины снижения уровня сывороточного натрия были исключены. Всем пациентам проводилась симптоматическая терапия в виде инфузий гипертонического (3%) раствора хлорида натрия.

Результаты

Наиболее низкий уровень натрия в сыворотке крови отмечался через 2–3 недели после трансплантации. На фоне терапии отмечалось значительное улучшение самочувствия, однако уровень натрия в сыворотке крови оставался на нижней границе нормы. Уровень сывороточного натрия возвращался к исходному только на фоне регулярного проведения повторных инфузий. При лечении такролимус-индуцированной гипонатриемии нами была использована тактика конверсии на эверолимус (0,75 мг 2 раза в день). Через 48 часов после прекращения приема такролимуса у пациентов наблюдался рост уровня сывороточного натрия до нормальных значений, с существенной редукцией клинической симптоматики. В течение 2 месяцев после прекращения терапии такролимусом уровень натрия в сыворотке крови оставался в пределах нормы. В группе реципиентов, принимавших такролимус, гипонатриемия встречалась чаще по сравнению с группой циклоспорина, однако эта информация требует более детальной статистической обработки.

Выводы

Конверсия на эверолимус может быть эффективной тактикой лечения такролимус-индуцированной гипонатриемии. При наличии противопоказаний к конверсии и/или тяжелой трансплантационной нефропатии у пациентов с прогрессирующей гипонатриемией мы предлагаем первым этапом выполнение рентгенэндоваскулярной эмболизации сосудов трансплантата почки с переходом на заместительную почечную терапию диализом и при необходимости последующую нефрэктомию трансплантата.

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТА ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Джумабаева Б.Т., Капранов Н.М., Бирюкова Л.С., Тихомиров Д.С., Гальцева Т.А., Туполева Т.А., Нестеренко И.В., Пурло Н.В., Давыдова Ю.О.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Введение

Известна высокая частота вирусной инфекции в первые месяцы после трансплантации почки, что обусловлено депрессией клеточного иммунитета на фоне иммуносупрессивной терапии. Однако остается неясной зависимость возникновения вирусной инфекции после трансплантации почки от изменений клеточного иммунитета у реципиента до трансплантации.

Цель исследования: определение взаимосвязи между изменениями субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов перед трансплантацией аллогенной трупной почки и развитием вирусных инфекций после трансплантации.

Материалы и методы

В исследование включены 19 пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии до трансплантации аллогенной трупной почки, медиана возраста 43 лет, мужчин — 13, женщин — 6. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров крови. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна—Барр (ЭБВ) в периферической крови и моче до трансплантации и после трансплантации почки через 1 месяц. Методом проточной цитометрии (ВD FACS Canto II) у реципиентов до трансплантации почки и в контрольной группе рассчитывалось относительное и абсолютное количество субпопуляций лимфоцитов: СD3+, CD4+, CD8+, наивные (NV), клетки центральной памяти (СМ), транзиторные клетки памяти (ТМ), эффекторные клетки памяти (ЕМ), терминальные эффекторные клетки (ТЕ) и регуляторные Т-клетки. Сравнение параметров между различными группами пациентов производилось с помощью критерия Краскела—Уоллиса, с поправкой на множественные сравнения, а динамика изменения параметров оценивалась с помощью критерия Уилкоксона для парных сравнений. Значимыми признавались отличия при р < 0,05.

Результаты

До трансплантации почки в крови пациентов не выявлялась ДНК ЦМВ и ЭБВ. Через месяц после трансплантации почки на фоне иммуносупрессивной терапии у 10 (53%) пациентов обнаружена ДНК ЦМВ и у 7 - 3БВ (37%). Медиана возраста в группе с выявленной ДНК ЦМВ («ЦМВ+») составила 50,5 года, а в «ЦМВ-» - 38 лет (p = 0,02). В группе пациентов, в крови которых выявлен ДНК ЭБВ («ЭБВ+»), медиана возраста составила 43 года, а в «ЭБВ-» - 39,5.

В группе пациентов «ЦМВ+» доля лимфоцитов и наивных CD8+-клеток, а также абсолютное количество CD4+ NV, CD4+ EM, CD8+ NV было ниже, а абсолютное и относительное количество CD4+ TE-клеток было выше по сравнению с контрольной группой. Доля клеток центральной CD4+ и CD8+ у пациентов из группы «ЦМВ—» была выше, чем в контрольной группе.

В группе «ЭБВ+» относительное количество лимфоцитов также было снижено. Относительное и абсолютное количество CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов в группе «ЭБВ+» было ниже, чем в контрольной группе и в группе «ЭБВ-». А также абсолютное количество CD4 NV, CD4 EM, CD8 NV-клеток в группе «ЭБВ+» было ниже, чем в контрольной. В группе пациентов, в которой ЭБВ не был обнаружен через месяц после трансплантации, определено статистически значимое увеличение CD4 и CD8 TE-клеток.

Абсолютное количество регуляторных Т-клеток в группах «ЦМВ+» и «ЭБВ+» было ниже, чем в контрольной группе.

Заключение

Низкое количество регуляторных Т-клеток, а также наивных и эффекторных клеток памяти у пациентов до трансплантации почки может приводить к развитию вирусной инфекции в посттрансплантационный период. Пациенты, демонстрирующие высокое количество терминальных эффекторных клеток до трансплантации, менее подвержены ЦМВ и ЭБВ после трансплантации. Молодые пациенты менее подвержены ЦМВ.

ПОЛИОМАВИРУСНАЯ НЕФРОПАТИЯ И ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Мотин Ю.Г.^{1, 2}, Грызлов А.Ю.¹, Омельченко О.В.¹, Лохин Д.Б.¹, Мотина Н.В.², Григоров Е.В.^{1, 2}, Леканова О.В.¹, Попкова А.В.¹

- ¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул
- 2 ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Одним из наиболее частых вирусных заболеваний, поражающих почечный трансплантат, является полиомавирусная нефропатия (ПВН). При этом в нефробиоптатах часто обнаруживаются лишь неспецифические признаки: интерстициальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, явления тубулита, нефросклероз различной степени выраженности. Случаи диагностики сочетанного острого отторжения нефротрансплантата и ПВН описываются редко.

Пациент Б., 26 лет, госпитализирован в стационар с клинико-лабораторной картиной уремической интоксикации (мочевина 37,5 ммоль/л, креатинин 1107 мкмоль/л). В анализах мочи белок 115 мг/л, лейкоциты 750 в 1 мл, эритроциты 750 в 1 мл. За 17 месяцев до госпитализации выполнена аллотрансплантация трупной почки (правой) в правую подвздошную область.

При гистологическом исследовании нефробиоптатов клубочки не обнаружены. Отмечались дистрофические и некробиотические изменения канальцевого эпителия, тубулиты более 10 лимфоцитов на срез, слущивание эпителия с оголением базальной мембраны. В отдельных канальцах обнаруживались эпителиоциты с крупными, в 2–3 раза превышающими нормальный размер, базофильными ядрами. В интерстиции диффузно-очаговая лимфомононуклеарная инфильтрация, склероз, атрофия канальцев. Отмечались склеротические изменения до 15–20% и слабая лимфоидная инфильтрация интимы артерий. Результаты иммунофлюоресцентного исследования носили неспецифический характер. Морфологическая картина соответствовала острому отторжению трансплантата (сосудистый тип острого отторжения 2A) и указывала на вероятность вирусного поражения тканевых структур.

Материал, забранный для электронно-микроскопического исследования, содержал один клубочек. Наблюдались признаки повреждения подоцитов, набухание и слущивание клеток париетального листка эпителия. В мочевом пространстве определялись обломки клеток, электронно-плотное хлопьевидное содержимое; обнаруживались свободно лежащие и фиксированные на клеточных мембранах упорядоченно расположенные в виде кластеров электронно-плотные округлые образования размером $39,1\pm3,58$ нм. Характерное кластерное расположение, форма и размеры частиц позволили идентифицировать вирусные включения полиомавируса. Базальные мембраны канальцев были значительно утолщены с участками расщепления. В просвете отдельных канальцев, внутри фрагментов слущенных клеток и субэпителиально в структуре базальной мембраны определялись скопления вирусных включений.

Таким образом, представлен случай редкого сочетанного поражения трансплантата почки с нетипичным расположением вирусных включений, отсутствием характерных морфологических изменений ядер пораженных вирусом эпителиоцитов канальцев и повреждением париетального эпителия капсулы почечного тельца.

ФАКТОРЫ РИСКА ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Россоловский А.Н., Хотько Д.Н., Коротких А.А., Прохоров Р.С., Абрамова А.П.

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

В связи с тенденциями к увеличению удельного веса числа родственных трансплантаций почки, в ответ на растущие потребности в данном методе лечения в целом необходимо четкое понимание детерминант, обеспечивающих как непосредственную функцию пересаженной почки, так и долгосрочное выживание трансплантата. По данным многочисленных исследований, ключевым модулятором выживаемости трансплантата является отсроченная функция последнего (ОФТ), которая определяется как острая недостаточность пересаженной почки на ранней стадии после трансплантации вследствие ишемии-реперфузии и/или иммунологических проблем. Тщательное соблюдение клинических протоколов в значительной степени минимизирует риски иммунологического повреждения как в ближайшем, так и в отдаленном посттрансплантационном периоде. Продолжительная (более нескольких часов) дисфункция трансплантата, требующая этапной диализной терапии, в большинстве случаев приводит к увеличению сроков госпитализации и формированию хронической трансплантационной нефропатии. Проанализированы результаты 100 трансплантаций от живого родственного донора, выполненных одной хирургической бригадой в клинике урологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского в период с 2006-го по 2018 г. Средний возраст реципиентов составил $32 \pm 13,4$ года, доноров $-54 \pm 9,7$ года. Трансплантация почки выполнялась по стандартной методике. В 34 случаях донорских нефрэктомий использовалась лапароскопическая «hand assist» техника. Время первичной тепловой ишемии почки при этом вмешательстве увеличивалось незначительно и составляло в среднем 73 ± 21 с. Суммарное время ишемии до момента реваскуляризации трансплантата, включая холодовую перфузию, составило в среднем 180 ± 34 мин. При этом время тепловой ишемии, определяемое с момента извлечения трансплантата из перфузионного раствора до реперфузии, включая время формирования сосудистых анастомозов, колебалось от 20 до 120 мин. К увеличению времени тепловой ишемии приводили: пересадка правой почки, возраст ≥45 лет, мужской пол и ИМТ у реципиента более 28, наличие множественного кровоснабжения трансплантата. Наличие у 3 пациентов (3%) вышеперечисленных факторов послужило причиной стойкой (более 10 дней) дисфункции трансплантата, потребовавшей диализной поддержки. Кроме того, у 7 больных с наличием сахарного диабета (СД) как причины терминальной ХПН (3), периодом предтрансплантационной ЗПТ более 5 лет (2), септическим эндокардитом и перикардитом в анамнезе (2) отмечалась отсроченная функция трансплантата (от 2 до 24 часов) с последующим частичным или полным восстановлением ее. В то же время у данных реципиентов отмечалось замедление темпа снижения уровней сывороточного креатинина (сКр) в раннем послеоперационном периоде. Проведенный корреляционный анализ по методу Спирмена выявил достоверную прямую взаимосвязь (r = 0.6; p = 0.05) уровня сКр на 5–7-е сутки с длительностью тепловой ишемии (≥30 мин).

Таким образом, анализ показал, что наличие у реципиентов времени тепловой ишемии ≥30 мин связано с неблагоприятными исходами в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, к факторам риска дисфункции трансплантата можно отнести использование правой почки, мужской пол, возраст больного ≥45 лет, ИМТ у реципиента более 28, наличие множественного кровоснабжения трансплантата, наличие СД, длительную диализную терапию. Своевременное выявление и модификация факторов, связанных с пролонгированным ВТИ и отсроченной функцией пересаженной почки, могут замедлить прогрессирование хронической трансплантационной нефропатии и лечь в основу стратегии улучшения результатов трансплантации в целом.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОЗДНЕГО КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОГРАФТА

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

- ¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь
- 2 РНПЦ трансплантации органов и тканей, Минск, Республика Беларусь
- ³ УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Введение

Проточная цитофлюориметрия (ЦФМ) является одним из мощных методов оценки компонентов иммунного статуса. Учитывая, что реакция отторжения — это ответ иммунной системы реципиента на антигены донора, мы предположили, что применение ЦФМ позволит выявить изменения численности субпопуляций лейкоцитов периферической крови. Данные изменения могут явиться диагностическими маркерами, которые позволят в дальнейшем ускорить верификацию отторжения трансплантата почки и сделать ее неинвазивной.

Таким образом, **цель** нашего исследования представляла собой установление различий в численности лейкоцитов периферической крови, которые могли бы явиться маркерами позднего клеточного отторжения почечного аллографта.

Материалы и методы

Проведено обсервационное, ретроспективное, одноцентровое, аналитическое, сравнительное в 2 группах исследование по типу «случай-контроль» (40 пациентов). Участники были разделены на 2 группы в зависимости от клинического течения послетрансплантационного периода. В первую группу (REJ) вошли участники с гистологически-подтвержденным поздним клеточным отторжением трансплантата и формированием хронической трансплантационной дисфункции (20 пациентов). Вторую группу (STA) составили реципиенты со стабильной функцией трансплантата, которые получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (20 пациентов). У всех реципиентов проведена проточная цитофлюориметрия лейкоцитов периферической крови с установлением фенотипа Т-, В-лимфоцитов, дендритных клеток и натуральных киллеров.

Результаты

В результате работы в группах исследования выявлены достоверные отличия в абсолютной численности субпопуляций эффекторных CD4+ Т-клеток памяти, что составило в группе REJ $0.143~(0.112-0.261)\times10^9~\mathrm{к}$ кл/л, а в группе STA $-0.108~(0.069-0.134)\times10^9~\mathrm{к}$ кл/л (p=0.016), относительной и абсолютной численности миелоидных дендритных клеток, что составило 0.64~(0.33-0.77)~vs 1.09~(0.69-1.43)~% и 0.037~(0.025-0.051)~vs $0.067~(0.051-0.078)\times10^9~\mathrm{k}$ кл/л соответственно (p=0.0012, p=0.0045), а также относительной и абсолютной численности плазмоцитоидных дендритных клеток -0.049~(0.037-0.073)~vs 0.09~(0.056-0.131)~% и 0.0041~(0.0032-0.0065)~vs $0.0063~(0.0048-0.0084)\times10^9~\mathrm{k}$ кл/л соответственно (p=0.021,~p=0.0461).

Заключение

Полученные данные показали, что уровень в крови дендритных клеток и хелперных эффекторных Т-клеток памяти отличается у реципиентов почечного аллографта, чей послетрансплантационный период осложнился развитием позднего клеточного отторжения. Численность указанных субпопуляций может быть использована в качестве диагностических маркеров реакции отторжения трансплантата почки в отдаленные сроки после операции.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Павлов В.Н.¹, Мухамедьянов Ф.Н.^{1, 2}, Загитов А.Р.^{1, 2}, Нуриахметов Р.Р.^{1, 2}, Мусин И.Р.^{1, 2}, Шарипов И.М.¹, Шарипов И.Р.¹

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

Введение

Использование ультразвуковой доплерографии сосудов полового члена у пациентов после трансплантации почки (ТП) является неинвазивным, высокоинформативным способом диагностики эректильной дисфункции (ЭД).

Цель исследования: улучшить диагностику и лечение ЭД у пациентов после ТП.

Материалы и методы

В период с сентября 2011 г. по февраль 2016 г. в хирургическом отделении № 5 (трансплантации органов) Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова МЗ РБ нами обследованы 84 пациента с функционирующим ТП. Все пациенты были разделены на 2 группы.

I группа представлена 38 пациентами, перенесшими ТП артериальным сосудистым анастомозом с внутренней подвздошной артерией (ВПА).

II группа представлена 46 пациентами, перенесшими ТП артериальным сосудистым анастомозом с наружной подвздошной артерией (НПА).

Для оценки эректильной функции пациентов применяли шкалу Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5). Для диагностики гемодинамики сосудов полового члена использовали ультразвуковое исследование с доплерографией артерий полового члена, которое выполняли до и после интракавернозной фармакологической нагрузки.

В лечении ЭД у пациентов после ТП мы использовали ингибиторы ФДЭ-5 (тадалафил 5 мг ежедневно в течение 3 месяцев, далее в дозе 20 мг «по требованию»), специальный комплекс упражнений для мышц дна таза, вакуум-терапию и физиолечение аппаратом «Андрогин».

Результаты

Полученные анкетные данные шкалы МИЭФ-5 показали, что в раннем послеоперационном периоде нарушение эректильной функции отмечают пациенты в обеих группах. К концу года были удовлетворены половой жизнью в І группе – 27 (71,1%), во ІІ группе – 39 (84,8%) пациентов.

По данным ультразвуковой доплерографии, через 12 месяцев у пациентов I группы максимальная систолическая скорость кровотока в правой и левой кавернозной артерии составила 25.0 ± 3.44 и 33.0 ± 3.56 см/с соответственно. Разница артериального притока на 8 см/с говорит о выраженной артериальной недостаточности перфузии полового члена у пациентов I группы. При этом у пациентов II группы максимальная систолическая скорость оказалась достоверно выше, чем в I группе, и составила 40.1 ± 2.66 и 40.0 ± 2.77 см/с соответственно.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о снижении артериального притока к половому члену по правой кавернозной артерии у пациентов I группы, артериальный сосудистый анастомоз трансплантата которым произведен с внутренней подвздошной артерией.

² ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова», Уфа

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРО-РНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

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

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

Посттрансплантационный мониторинг и оптимизация иммуносупрессивной терапии с помощью ранних неинвазивных молекулярно-биологических маркеров может значительно улучшить долгосрочный результат трансплантационного лечения. В последнее время появилась возможность использования в качестве подобных маркеров специфичных микро-РНК для оценки течения посттрансплантационного периода, эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии, а также прогнозирования риска отторжения. Проведенные исследования позволили выявить изменения экспрессии ряда микро-РНК у реципиентов трансплантата почки. Так, группой исследователей под руководством W. Sui (2008) были определены 20 микро-РНК, по-разному экспрессирующихся при остром отторжении трансплантата – для 8 из них отмечено повышение сывороточной концентрации, уровень 12 микро-РНК снижался. Сывороточный уровень микро-РНК-10а и микро-РНК-223 был существенно ниже у пациентов со стабильной функцией трансплантата по сравнению с реципиентами со случаями острого отторжения. В работе Ј. Тао (2015) описано увеличение экспрессии микро-РНК-99а и микро-РНК-100 в сыворотке пациентов с острым отторжением. Кроме того, при остром отторжении повышалась экспрессия микро-РНК-142-5р, микро-РНК-155 и микро-РНК-223. Исследование M. Matz et al. (2016) показало, что клеточное отторжение характеризовалось сниженной концентрацией микро-РНК-15b, микро-РНК-16, микро-РНК-103а, микро-РНК-106а и микро-РНК-107 в периферической крови. При развитии хронического отторжения почечного трансплантата также выявлена различная экспрессия микро-РНК в биоптатах трансплантатов и моче реципиентов почки: повышался уровень микро-РНК-32, микро-РНК-142-3р и снижался уровень микро-РНК-107, микро-РНК-204, микро-РНК-211 у пациентов с интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев. В работе F. Glowacki et al. (2013) показано значительное снижение экспрессии микро-РНК-21 в сыворотке реципиентов почечного трансплантата с выраженными проявлениями интерстициального фиброза и атрофии канальцев, в то время как экспрессия микро-РНК-142-5р существенно повышалась во фракции мононуклеарных клеток периферической крови и тканях трансплантированной почки у пациентов с хроническим антитело-опосредованным отторжением. В нашем исследовании мы сфокусировали внимание на наиболее перспективных с точки зрения предсказательной ценности микро-РНК (микро-РНК-10, микро-РНК-15, микро-РНК-20, микро-РНК-21, микро-РНК-142, микро-РНК-146) для дальнейшего создания панели диагностически значимых биомаркеров для оценки функции трансплантата и предсказания возможного отторжения и адекватности проводимой иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, данные о ключевой роли микро-РНК в физиологических и патофизиологических процессах, различие уровней экспрессии микро-РНК, специфичное для определенных тканей и органов, позволяют рассматривать возможность их применения в качестве неинвазивных молекулярно-генетических маркеров течения посттрансплантационного периода.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Загородникова Н.В., Лазарева К.Е., Шмарина Н.В., Ржевская О.Н., Ходилина И.В.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) остается на сегодняшний день золотым стандартом лечения терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) в исходе диабетической нефропатии (ДН). СТПиПЖ относится к операции, улучшающей качество жизни (КЖ). Понятие КЖ широко используется при оценке эффективности лечения и характеризуется рядом физиологических и психоэмоциональных показателей, основанных на субъективном восприятии пациента. Оно отражает влияние заболевания и лечения на физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного. Опросник SF-36 («SF-36 Health Status Survey») является наиболее распространенным общим опросником для изучения КЖ в популяции и при различных соматических заболеваниях, позволяющим оценивать удовлетворенность больных уровнем своего функционирования в условиях болезни.

Цель исследования: оценить влияние СТПиПЖ, в сравнении с изолированной трансплантацией почки, на отдаленные результаты и качество жизни у больных СД 1-го типа с ТХПН.

Материалы и методы

Нами исследовано 79 пациентов с СД 1-го типа, осложненным ТХПН, перенесших трансплантацию органов в НИИ СП имени Н.В. Склифосовского с 2008-го по 2014 год. Среди них было 44 женщины (55,7%) и 35 мужчин (44,3%), средний возраст $39 \pm 7,6$ года. Медиана продолжительности заболевания к моменту трансплантации — 24 [20; 30] года. 72 пациента (91,1%) получали заместительную почечную терапию (3ПТ), 7 (8,9%) пациентам удалось выполнить трансплантацию до начала 3ПТ. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, у 52 пациентов (65,8%) основным компонентом был такролимус, у 27 (34,2%) — циклоспорин. Все реципиенты были разделены на две группы: I (n = 37) — перенесшие изолированную трансплантацию почки, II (n = 42) — перенесшие СТПиПЖ. Расчет выживаемости проводился к трем годам с момента трансплантации, по методу Каплана—Майера. Для оценки показателей качества жизни использовали опросник SF-36.

Результаты исследования

Выживаемость в течение трех лет пациентов группы I и II достоверно не различалась и составила 86,5 и 88% (p = 0,45). Трехлетняя выживаемость почечных трансплантатов у пациентов обеих групп также достоверно не отличалась и была 97 и 95% (p = 0,77) соответственно. При сравнении параметров КЖ выявлено, что по всем шкалам у пациентов после СТПиПЖ показатели качества жизни выше. Достоверность различий просматривается по трем шкалам: физическое функционирование (p = 0,011), общее состояние здоровья (p = 0,048) и жизненная активность (p = 0,015).

Выводы

СТПиПЖ является методом выбора в лечении пациентов с СД 1-го типа, осложненным терминальной ДН, позволяющим достичь максимально возможной физической и социальной реабилитации данной категории больных и тем самым значительно улучшить КЖ.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Галеев Ш.Р.^{1, 2}, Хасанова М.И.^{1, 2}, Ситкина К.В.²

- ¹ Казанская государственная медицинская академия филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Казань
- ² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, темпы роста распространенности которого приобрели масштаб мировой эпидемии. В Российской Федерации, по данным проведенного скрининга осложнений диабета за период 2000–2010 гг., распространенность диабетической нефропатии (ДН) составила от 20 до 50%, в среднем 43%. В развитых странах от 20 до 50% от общего количества поступающих для лечения заместительной почечной терапией (ЗПТ) являются пациентами с СД. В России СД как причина терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) составляет 11,3% от всех случаев ЗПТ. В то же время результаты лечения пациентов с ТХПН методами ЗПТ остаются не всегда удовлетворительными.

Целью исследования является анализ результатов трансплантации почки (ТП) выполненной пациентам с ТХПН в исходе ДН в условиях ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» в период с 01.01.2004 г. по 20.04.2018 г.

Материалы и методы

Из 276 трансплантаций почек ТХПН в исходе ДН была показанием к ТП в 25 случаях. Средний возврат реципиентов составил 39.5 ± 2.9 года, 13 мужчин 12 женщин. СД 1-го типа был причиной ТХПН в 19 случаях, СД 2-го типа отмечался у 6 пациентов. В 16 случаях трансплантация почки была выполнена от живого родственного донора (ЖРД), в 9 — от посмертного донора (ПД). Индукция иммуносупрессивной терапией была обеспечена в 100%: базиликсимаб 20 мг 0-4-е сутки у 17 пациентов, базиликсимаб 20 мг 0-4-е сутки и антитимоцитарный иммуноглобулин 50 мг 0, 1, 2-е, 3-и сутки у 8 пациентов. Базовая иммуносупрессия — циклоспорин A у 13 больных, такролимус — у 5, пролонгированная форма такролимуса — у 7 (в комбинации с микофенолами и стероидами).

Результаты

Из 25 трансплантированных пациентов 13 живут с функционирующим трансплантатом со сроком наблюдения от 3 месяцев до 14 лет. Еще троим в связи с утратой функции трансплантированной почки начат программный диализ в сроки 5 и 6 лет после трансплантации (СД 2-го типа) от ПД и 12 лет после трансплантации почки (СД 1-го типа) от ЖРД. Еще девять пациентов скончались в разные сроки после трансплантации почки (8 с функционирующими трансплантатами и один вскоре после возврата на программный гемодиализ). Два пациента (СД 1-го типа: ТП от ЖРД и от ПД) скончались в раннем периоперационном периоде. Через 6 месяцев ТП от ЖРД умерло 2 пациента (СД 1-го типа — кардиоваскулярная летальность и туберкулез). Через 1 год после трансплантации умер 1 пациент после ТП от ЖРД (СД 1-го типа — пневмония), и двое после ТП от ПД (СД 2-го типа — кардиоваскулярная летальность). Один пациент после ПТ от ПД умер через 4 года (СД 2-го типа) и один через 10 лет после ТП от ЖРД (СД 1-го типа), оба от кардиоваскулярных причин.

Выводы

Причинами смерти у пациентов с СД после ТП являются инфекции -2 случая и кардиоваскулярная патология -8 случаев, профилактика которых может улучшить краткосрочную и отдаленную выживаемость пациентов с СД после ТП.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ПАЦИЕНТАМ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ ПОЛИКИСТОЗОМ ПОЧЕК

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

- ¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург
- ² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение

Трансплантация почки является методом выбора для лечения терминальной почечной недостаточности, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек (АДПП). Не существует единого мнения по поводу сроков и необходимости удаления поликистозно-измененных почек. Многие авторы считают, что большинство пациентов с АДПП не нуждаются в нефрэктомии в ходе подготовки к трансплантации. Однако инфицирование кист сохраненных поликистозных почек в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде представляет большую опасность для реципиента почечного трансплантата. Целью настоящего исследования стал анализ и сравнение результатов трансплантации почки пациентам с АДПП.

Материалы и методы

В период с 2007-го по 2017 год в клинике выполнена трансплантация почки 46 больным с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной АДПП. Предтрансплантационную нефрэктомию поликистозных почек перенесли 23 (50%) пациента, из них сформирована первая группа. Во вторую группу вошли 23 (50%) пациента, которым трансплантация выполнена без нефрэктомии. Группы значимо не отличались по основным параметрам (возраст, пол, длительность холодовой ишемии трансплантата и т. д.). Средний максимальный размер почек в первой и второй группе составил 20.4 ± 3.5 и 17.7 ± 4.9 см соответственно (р > 0.05). Проведен сравнительный анализ выживаемости трансплантатов, летальности, частоты встречаемости болей в поясничной области, инфекции почек и мочевыводящих путей.

Результаты

Средний срок наблюдения пациентов первой группы составил 3.6 ± 2.5 года, второй -5.3 ± 3.08 года (р > 0.05). Выживаемость трансплантатов и пациентов в течение первого года -100% в обеих группах. Пятилетняя выживаемость трансплантатов в первой и второй группе составила 92,3% (n = 13) и 76,1% (n = 21) соответственно. Периодические боли в поясничной области беспокоили 12 (52,2%) больных с сохраненными поликистозно-измененными почками. Значимые отличия выявлены при анализе наличия признаков инфекции почек и мочевыводящих путей. Частота эпизодов лейкоцитурии, бактериурии и(или) гематурии составила в первой группе 0.27 ± 0.35 случая в год, во второй группе -0.91 ± 0.73 (р < 0.05). Нефрэктомия поликистозно-измененных почек в связи с инфицированием кист и(или) выраженным болевым синдромом в различные сроки после трансплантации (от 1 месяца до 6 лет) потребовалась 5 (21,7%) пациентам. Общая летальность во второй группе составила 13% (3 больных). В одном случае имел место тяжелый сепсис, обусловленный нагноением кист поликистозно-измененных почек через 6 лет после трансплантации. В первой группе за период наблюдения летальных исходов не было.

Выволы

Результаты исследования показали значительное увеличение частоты случаев инфекции почек и мочевыводящих путей среди пациентов с АДПП, которым сохранены поликистозно-изменен-

ные почки. Частота потери трансплантатов и летальность в этой группе больных также значимо выше. Предтрансплантационная нефрэктомия поликистозно-измененных почек пациентам с АДПП приводит к улучшению результатов трансплантации почки за счет своевременной санации очага хронической инфекции.

ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

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

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
 ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Введение

Основной проблемой современной трансплантации почек являются изменения нозологического профиля посмертных доноров почек, основными из которых стали пациенты, умершие в результате сосудистых заболеваний. При увеличении доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК), становится актуальным вопрос об оптимизации схем иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Почечный трансплантат, чей функциональный ресурс дискредитирован общим атеросклеротическим процессом, более чувствителен к токсическому (сосудосуживающему) воздействию ингибиторов кальциневрина (ИКН), что требует индивидуального подхода к иммуносупрессии. Применение схем с включением m-TOR-ингибиторов при трансплантации почек от ДРК позволяет снизить уровень циклоспорина (ЦсА), минимизируя его нефротоксичность. В настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации ЦсА и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Нами предпринята попытка обобщить собственный, первый в России, систематический шестилетний опыт применения эверолимуса.

Материалы и методы

В ходе работы были исследованы результаты пересадок контралатеральных почек (n = 41), полученных от одних и тех же ДРК. Из числа реципиентов, получивших трансплантат от ДРК, была сформирована группы сравнения (n = 19), пациенты которой получали стандартную ИСТ (ЦсА, микофенолаты, стероиды), и исследуемая группа (n = 22), пациенты которой получили контралатеральную почку от того же донора и ИСТ, основанную на ранней (начиная с 90-го дня после ТП) конверсии с ММФ на эверолимус в дозе 1,5 мг/сут (целевая концентрация – 3-6 нг/мл). Одновременно с назначением эверолимуса происходило снижение дозировки неорала сразу на 50%, а затем в соответствии с целевой концентрацией (C0 – 30-50 нг/мл). Проводилась программа постепенной минимизации дозы стероидов у пациентов исследуемой группы.

Результаты

Обе группы были сопоставимы по уровню креатинина и СКФ до 3 месяцев после ТП. В результате введения новой схемы ИСТ в исследуемой группе, к 12-му месяцу после ТП, креатинин в группе сравнения составил $185,70 \pm 45,80$ мкмоль/л, в исследуемой – $141,81 \pm 43,80$ мкмоль/л (р < 0,05). К 60 месяцам креатинин в группе сравнения – $209,87 \pm 39,56$ мкмоль/л, в исследуемой – $149,27 \pm 42,68$ мкмоль/л (р < 0,05). В контрольной группе отмечалось снижение СКФ до $27,50 \pm 7,39$ мл/мин/1,73 м², в исследуемой группе – $46,21 \pm 15,17$ мл/мин/1,73 м²; р < 0,05. К 72 месяцам СКФ в группе сравнения — $24,4 \pm 6,22$ мл/мин/1,73 м², в исследуемой группе — $43,12 \pm 11,36$ мл/мин/1,73 м². За 72 месяца наблюдения произошла стойкая утрата функции пяти трансплантатов в группе сравнения, на фоне применения обычной иммуносупрессии. В исследуемой группе одному реципиенту потребовалось возобновление ЗПТ ГД.

Выводы

Ранняя конверсия на эверолимус показана во всех случаях использования для пересадки почечных трансплантатов, полученных от ДРК. Разработанная схема позволяет минимизировать дозу ИКН, что снижает проявления нефротоксичности, без ущерба для общей эффективности терапии, обеспечивает профилактику ХТН, стабильную функцию почек от ДРК в долгосрочном периоде, способствует выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Бахритдинов Ф.Ш., Суюмов А.С., Маткаримов З.Т., Собиров Ж.Г.

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

Цель работы – изучение медико-социального аспекта трансплантации почки от живого родственного донора в Узбекистане.

Материалы и методы

За период с 2010-го по 2017 г. в отделении хирургии сосудов и трансплантации почки РСНПМЦХ им. В. Вахидова выполнена 101 трансплантация почки от живого родственного донора, что стимулировало разработку Закона о трансплантации органов и тканей в Республике Узбекистан, готовящегося вступить в силу в 2018 г. С учетом этого рассмотрены медико-социальные аспекты трансплантации почки от живого родственного донора в Узбекистане, структуры заболеваемости почек в республике и наличие потенциальных доноров родственной трансплантации. Для изучения структуры общей заболеваемости почек по Республике Узбекистан и в отдельности по каждой области и Республике Каракалпакстан были собраны данные департамента по статистике МЗ РУз по следующим заболеваниям: гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек и другие болезни почек и мочеточника; хроническая почечная недостаточность. По возрастным категориям: дети, 0–14 лет; подростки, 15–17 лет; взрослые, 18 лет и старше. Данные приведены как количество больных в абсолютных показателях и на 100 тыс. представителей каждой возрастной категории. Также проведен анализ родственных взаимоотношений пары «донор-реципиент» проведенных трансплантаций почки.

Результаты

Изучение структуры заболеваемости почек в республике, согласно статистическим материалам Республиканского информационно-аналитического центра и Института «Здоровье» МЗ РУз на 2016 год, показало, что гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими заболеваниями почки в Республике Узбекистан страдают 148 585 человек, при этом основную долю больных составляют взрослые лица старше 18 лет – 77%. Значительно меньше детей – 15,7% и подростков – 7,3%. По регионам страны среди больных гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почек и мочеточника сохраняется такое же соотношение возрастных групп, как целом по стране, за исключением Хорезмской и Кашкадарынской областей, где доля больных детей в возрасте до 15 лет составляет четвертую часть всех больных: 27,4 и 24,0% соответственно. В Бухарской области доля больных подростков почти в 2 раза превышает средний показатель по стране – 12,3%. При анализе данных на 100 тыс. населения в 2016 г. в среднем по стране выявлено 470,6 больных с гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек и другими болезнями почек и мочеточника. Среди возрастных групп наименьшая заболеваемость представлена среди детей 0-14 лет: на 100 тыс. детей приходится 260,3 больных, наибольшая заболеваемость – среди подростков, 15–17 лет: 690,5 на 100 тыс. Среди взрослого населения старше 18 лет эта группа заболеваний выявлена у 543,6 человек на 100 тыс. Анализ потенциальных доноров для родственной трансплантации показал, что возраст доноров находился в пределах от 21 до 59 лет и составил в среднем $40 \pm 1,2$ года. Выбор донора производился по стандартному протоколу. За период с 2010-го по 2017 год нами было обследовано 200 человек на предмет возможного донорства почки. 70 было исключено ввиду различных причин, отвечающих критериям исключения потенциального донора почки. 130 человек подходили под потенциальных доноров почки, из них 51 человек стал донором почки. Донорами в большинстве случае являлись братья и сестры (13 братьев и 15 сестер) – в 55% случаев, родители (15 матерей, 6 отцов) – в 41,2%, тетя и дочь – по одному разу. По мнению респондентов всех возрастных групп, желаемое количество детей в среднем составляет 2–3 ребенка в семье (54% респондентов предпочитают иметь 2–3 детей, 28% – 3 детей, 18% – 4 детей).

Вывол

По состоянию на 2016 год в республике ХПН страдают 11 854 человека, из них 83,4% — это взрослые, старше 18 лет, 14,2% — дети, 0—14 лет, и 2,4% — подростки 15—17 лет, что составляет 37,5 больного на 100 тыс. населения. Крайне благоприятным вариантом при родственной трансплантации почки является многодетность семей в Узбекистане, что позволяет подобрать наиболее оптимального донора почки согласно критериям отбора.

УПРАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ У ЖИТЕЛЕЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Парабина Е.В., Яремин Б.И., Александрова В.Э., Масликова У.В.

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

Среди всех современных видов заместительной почечной терапии (ЗПТ), используемых для лечения пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), трансплантация почки — наиболее современный и оптимальный вид ЗПТ. Трансплантация почки (ТП) в подавляющем большинстве случаев, безусловно, является методом выбора, поскольку увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов с ТХПН, обеспечивая их наилучшую медицинскую и социальную реабилитацию по сравнению с диализом.

Несмотря на значительные успехи отечественной трансплантологии, рост выполняемых трансплантаций почки не успевает за количеством заболевших ТХПН, число которых, по данным Российского трансплантологического общества, ежегодно повышается на 6–8%. Для сокращения разрыва между обеспечением донорскими органами и количеством пациентов, нуждающихся в операции трансплантации почки, становится актуальным вопрос об использования органов, полученных от доноров с расширенными критериями. Прогнозирование отдаленных результатов и качества жизни у пациентов от таких доноров достаточно затруднено.

Общеизвестно, что функция почки в отдаленном периоде напрямую зависит от иммуносупрессивной терапии (ИСТ), в частности на первый план выходит нефротоксичность, индуцированная ингибиторами кальциневрина (CNIs). Исходя из этого, выбор определенной тактики ИСТ, ее коррекции, является главентствующей проблемой в фармакотерапии и трансплантологии.

Нами было решено проанализировать используемые у пациентов Самарской области схемы иммуносупрессивной терапии, оценить влияние на выживаемость пациентов, предложить пути их оптимизации.

Исследованы истории болезней 418 пациентов до и после трансплантации органов, выполненных в Клиниках СамГМУ Минздрава России за последние 11 лет, — 162 женщин и 256 мужчин. Средний возраст составил 43 ± 5 лет. Срок после трансплантации — от 3 месяцев до 10 лет. Пациенты были разделены на группы в зависимости от схемы ИСТ. Во всех группах были пациенты с сопутствующими нозологиями: как сердечно-сосудистые, так и заболевания остальных органов и систем. В группах сравнения с помощью СППР «Трансплантация» проведена оценка эффективности иммуносупрессивной терапии, выявлены и изучены осложнения, связанные с иммуносупрессией, проведено исследование функциональных и морфологически верифицированных показателей функционирования почечного трансплантата, выживаемость реципиентов и трансплантатов.

Разработанная система успешно внедрена в качестве основной Министерством здравоохранения Самарской области. Ее применение позволило обеспечить улучшение выживаемости больных и трансплантатов, принесло значимый социально-экономический эффект, повысило удовлетворенность пациентов медицинской помощью.

СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДОЛГОСРОЧНЫХ ИСХОДОВ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПОЧЕК

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

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Нами проанализированы социальные аспекты долгосрочных исходов трансплантаций почек с целью дальнейшей оптимизации результатов лечения.

Материалы и методы

С 1986-го по 2018 год мы выполнили 719 трансплантаций почек. Средний возраст реципиентов составил 42,6 года. Соотношение мужчин и женщин составило 1,6: 1, большинство из них – 691 (96,1%) – перед трансплантацией лечились диализом, 519 (72,2%) пересадок выполнены от умерших доноров, 200 (27,8%) – от родственных доноров. Качество жизни реципиентов оценивали по шкале SF-36.

Результаты

Максимальная продолжительность удовлетворительной функции почки, пересаженной нами 44-летней больной с хроническим гломерулонефритом, превысила 28 лет, наблюдение продолжается. Длительное наблюдение за реципиентами показало, что основные клинические проблемы раннего послеоперационного периода к концу первого года после операции постепенно разрешаются. В дальнейшем возрастает значимость социальной реабилитации, что возможно только в условиях стабильной функции почечного трансплантата. Все пациенты с удовлетворительной функцией трансплантата отмечали, что качество их жизни менялось в лучшую сторону настолько, что это оправдывало самые серьезные операционные издержки. Удовлетворительная функция почечного трансплантата позволяла продолжать учебу, трудовую деятельность, вернуться к домашней работе, занятиям спортом и самосовершенствованию. Восстанавливалась фертильная функция. Тревоги предоперационного периода, связанные с риском живого родственного донора после трансплантации, компенсировались хорошим самочувствием и моральным удовлетворением донора и реципиента. Это укрепляло не только семейные отношения, но и способствовало пересмотру многих взглядов на жизнь в позитивную сторону. Пациенты, перенесшие трансплантацию почки, становились более толерантными к социальным форсмажорным обстоятельствам в сравнении со здоровыми. Большинство показателей качества жизни реципиентов почечных трансплантатов ниже, чем у здоровых лиц, но намного выше, чем в диализной популяции. Например, шкала «здоровья в целом» у здоровых лиц оценена в 73.2 ± 6.2 балла, у пациентов после трансплантации — в 60.5 ± 6.1 балла, у гемодиализных больных — в 40.5 ± 6.7 балла (р < 0.05). Соотношение лиц, состоящих в браке, работающих, а также имеющих высшее образование, среди трансплантационных реципиентов и диализных больных было соответственно 1,3:1,3,9:1 и 2,6: 1. Мотивы, социальные обязательства и образовательный ценз кандидатов на трансплантацию иногда оказывали большее влияние на исход трансплантации, чем клинический статус. В поздние сроки после трансплантации нами не отмечено случаев нонкомплайенса, так как у пациентов, не выполнявших рекомендаций, утрата функции трансплантата произошла на более ранних этапах.

Выводы

Долгосрочное наблюдение показало большое, а иногда доминирующее, влияние социальных аспектов на выживаемость почечных трансплантатов и пациентов, а также на качество их жизни.

5. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ, ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ГЕНЕРАЦИИ ПОТОКА КРОВИ В СИСТЕМАХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Иткин Г.П. 1,2 , Бучнев А.С. 1 , Дробышев А.А. 1 , Кулешов А.П. 1 , Дмитриева О.Ю. 1

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва

Метод механической поддержки кровообращения (МПК) с использованием насосов непульсирующего потока (ННП), построенных на принципе роторных насосов (РН), занял ведущее направление (94%) в мировой клинической практике для лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью (ТСН). Несмотря на это, клиника применения данных насосов столкнулась с рядом негативных проблем, связанных с данной технологией. Все это стимулировало развитие направления по разработке новых принципов управления РН, основанных на модуляции скорости оборотов насосов. Основная цель данного метода по повышению пульсационного индекса в системе кровообращения становится малоэффективной в кардиосинхронизированном режиме работы насоса (сопульсации или контрпульсации) из-за инерционности привода используемых РН. Кроме того, реализация данного метода предполагает существенную модернизацию блоков электронного управления этими насосами. Можно также предположить увеличение травмы крови при использовании данного метода. В единственной публикации по оценке травмы крови с модуляцией скорости оборотов центробежного насоса EVAHEART (Япония) показана незначительная травма крови. Однако, судя по приведенным графикам, динамика изменения потока крови (систола/диастола) не превышает 2 л/мин, что значительно ограничивает возможность получения необходимого пульсового индекса.

Предлагаемый нами метод генерации пульсирующего потока в системах МПК основан на создании рециркуляционного канала (РК), включенного параллельно с РН с управляемым клапаном. Метод является универсальным для использования любой конструкции РН. Кроме того, из-за низкой инерционности управляемого клапана предложенный нами метод обладает высокой эффективностью по повышению пульсационного индекса, что было подтверждено на гидродинамическом стенде при сравнительных испытаниях работы системы в непрерывном и пульсирующем режиме.

Для повышения эффективности работы системы PH–PK скорость насоса устанавливается на 40–50% выше скорости насоса, работающего в обычном режиме. При этом предположительно полученная внутри насосная динамика обеспечивает лучшие условия для снижения вероятности тромбоза и гемолиза крови (за счет уменьшения времени экспозиции крови в областях с повышенными напряжениями сдвига).

Данный метод исследовался на гидродинамическом стенде при моделировании системы обхода левого желудочка сердца, искусственного сердца, систем сердечно-легочного обхода (АИК, ЭКМО) с осевыми (ВИШ-3, ДОН-3), центробежными насосами Rotaflow и канальными насосами собственной конструкции.

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ ЦЕНТРОБЕЖНОГО НАСОСА КАНАЛЬНОГО ТИПА

Кулешов А.П.¹, Иткин Г.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва

Наряду с системами длительной механической поддержки кровообращения (МПК), широко внедренными в мировую клиническую практику как мост к трансплантации сердца, значительно востребованными стали методы экстракорпорального жизнеобеспечения, включая ЭКМО и обход левого желудочка сердца (ОЛЖ), которые стали стандартной процедурой для лечения больных с синдромом низкого сердечного выброса.

Одним из основных элементов данных систем является насос для крови, обеспечивающий заданные расходно-напорные характеристики при минимальной травме крови. Учитывая пре-имущества роторных насосов, спроектированных в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова», была разработана программа реализации первого отечественного центробежного насоса (ЦН).

В качестве основной идеи в решении задачи создания малотравматичного насоса нами было предложено разработать проточные тракты рабочего колеса насоса в виде каналов постоянного сечения, что предположительно должно способствовать созданию условий ламинарного течения в каналах. На основании проведенных расчетов на 3-мерной математической модели был изготовлен макет ЦН с ротором, проточная часть которого состоит из четырех каналов, изогнутых по логарифмической кривой. Это позволяет при заданном диаметре каналов получить постоянную скорость движения потока и исключить зоны тромбообразования.

Насос испытывался на гидродинамическом стенде при скоростях вращения 3000—3500 об./ мин, что обеспечивало перепад давления 200—300 мм рт. ст. при расходе 3 л/мин, необходимые для функционирования цепи ЭКМО.

Как показали предварительные исследования на 3-мерной компьютерной математической модели, выбранная конструкция рабочего колеса позволила получить минимальные вихревые потоки и ламинарность течения жидкости. Предельные сдвиговые напряжения составили 127 Па при 4000 об./мин, при максимально допустимых значениях 150 Па, что дает основание предполагать о получении низких показателей травмы крови. Для обеспечения стабильного вращения ротора с помощью магнитной муфты изготовлен образец портативного электромагнитного привода.

В дальнейшем планируется проведение испытаний *in vitro* для оценки гемолиза крови, вызываемой данным ЦН.

ОЦЕНКА РАБОТЫ РОТОРНЫХ НАСОСОВ В НЕПУЛЬСИРУЮЩЕМ И ПУЛЬСИРУЮЩЕМ РЕЖИМАХ НА КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Иткин Г.П.^{1, 2}, Сырбу А.И.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва

Метод механической поддержки кровообращения с использованием роторных насосов (PH) прочно вошел в клиническую практику, несмотря на наличие ряда недостатков, выявленных в процессе их применения.

Одним из возможных решений для минимизации побочных эффектов, возникающих при длительном ношении данных насосов, является преобразование режима постоянных оборотов в режим модуляции скорости оборотов ротора (СОР), синхронизованный с сердцем.

В соответствии с данной концепцией модуляция СОР позволит увеличить пульсацию аортального давления, создаст лучшие условия для восстановления миокарда, будет способствовать улучшению коронарного кровотока.

Для сравнительной оценки влияния непульсирующего и пульсирующего режимов работы РН на основные параметры гемодинамики нами была построена математическая модель большого круга кровообращения с использованием электрических аналогов гидравлических элементов. Данная модель включает в себя левый желудочек сердца (ЛЖ), который рассматривается как источник импульсов давления (равного давлению, развиваемому ЛЖ в изометрической фазе, или давлению в ЛЖ при пережатой аорте) с внутренним сопротивлением, которое определяет угол наклона его расходно-напорной характеристики. На фоне моделирования недостаточности произведена оценка эффективности взаимодействия РН в непульсирующем и пульсирующем режимах с системой кровообращения. Проведенные на математической модели сравнительные исследования показали лучшие результаты работы РН в пульсирующем режиме в условиях сердечной недостаточности, показали эффективность пульсирующего режима: лучшую разгрузку ЛЖ (17%), повышение пульсации артериального давления (31%), улучшение коронарного кровотока (12%).

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАБОТЫ РОТОРНЫХ НАСОСОВ ПРИ МОДУЛЯЦИИ ВЫХОДНОГО ПОТОКА В СИСТЕМЕ ИСКУССТВЕННОГО СЕРДЦА И АППАРАТА ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дробышев А.А.¹, Бучнев А.С.¹, Иткин Г.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва

Метод генерации пульсирующего потока в системах механической поддержки кровообращения (МПК) исследовали на гидродинамических стендах при моделировании условий искусственного сердца (ИС) и аппарата искусственного кровообращения (АИК) в режимах работы для взрослого и детского пациентов.

ИС

Для моделирования работы ИС был разработан двухконтурный гидродинамический стенд, состоящий из малого и большого кругов кровообращения, включающих в себя легочный и артериальный резервуары, гидравлические зажимы, имитирующие периферическое сопротивление большого и малого круга кровообращения, системный и легочный венозные резервуары.

В качестве правого и левого желудочков ИС использовались осевые насосы ВИШ-3 с системой преобразования непульсирующего потока в пульсирующий.

При работе ИС в пульсирующем режиме при расходе 5-7 л/мин артериальное давление в большом круге кровообращения составляло в среднем $102/72 \pm 8$ мм рт. ст. и в малом круге кровообращения $-42/27 \pm 6$ мм рт. ст.

Таким образом, при использовании насосов непрерывного потока в качестве ИС в результате модуляции потока крови в системе кровообращения большого и малого круга реализуется физиологический пульсирующий поток.

АИК

В качестве артериального насоса использовался модернизированный центробежный насос IBP-80. Для модуляции пульсирующего потока параллельно насосу включался рециркуляционный канал (РК) с управляемым пневмоклапаном. Сопротивления оксигенатора, артериального фильтра и артериальной канюли на выходе системы насос—РК имитировались заданным гидравлическим сопротивлением (гидравлический зажим).

В режиме работы АИК на взрослом пациенте при среднем расходе 5 ± 0.7 л/мин пульсация в артериальном русле стенда составляла $101/76 \pm 9$ мм рт. ст.

Соответственно, в режиме работы АИК на детском пациенте при среднем расходе $1\pm0.2\,$ л/мин артериальная пульсация была $88/70\pm7\,$ мм рт. ст.

Полученные данные позволяют реализовать идею генерации пульсирующего потока на выходе артериального насоса АИК, который, по мнению многих авторов, является более физиологичным по сравнению с широко используемым в системах сердечно-легочного обхода непульсирующим потоком.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБХОДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ ОСЕВОГО НАСОСА В РЕЖИМАХ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО И ПОСТОЯННОГО ПОТОКОВ

Бучнев А.С.1, Дробышев А.А.1, Кулешов А.П.1, Иткин Г.П.1, 2

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва

Основная цель данного исследования — провести сравнительный анализ пульсирующего и постоянного потоков в системах обхода левого желудочка сердца (ОЛЖ) с применением роторных насосов.

Материалы и методы

Гидродинамический стенд, состоящий из искусственного желудочка сердца (ИЖС) Medos-80, управляемого с пневмопривода «Синус-ИС», артериальной емкости (сосуд, заполненный жидкостью с воздушной подушкой), периферического сопротивления (в виде гидравлического переменного сопротивления) и предсердия (в виде сосуда, заполненного жидкостью, открытого в атмосферу). В качестве рабочей жидкости использовали водно-глицериновую смесь в пропорции 35% глицерина и 65% физраствора. С помощью аппарата «Синус-ИС» задавались основные режимы работы ИЖС (частота сердечных сокращений, скважность систола/диастола, систолическое давление и диастолический вакуум). С помощью параметров пневмопривода и параметров стенда имитировался режим сердечной недостаточности: давление в аорте 80/60 мм рт. ст., расход 1 л/мин (при имитации детского кровообращения) и 2,5 л/мин (при имитации взрослого кровообращения). В процессе исследований производили регистрацию артериального, венозного давления и давления в ИЖС, системного «кровотока» с помощью многоканального модуля измерения параметров давления Ритрах (Биософт-М, Россия).

В качестве вспомогательного роторного насоса в исследованиях использовался экспериментальный осевой насос ВИШ, подключенный по схеме «верхушка ИЖС – аорта». Для создания пульсирующего режима в контуре ИЖС «вход-выход» устанавливался рециркуляционный канал (РК) с пневматическим клапаном, работающим в режиме сопульсации с осевым насосом ВИШ. Клапан управлялся пневмоимпульсами от того же пневмопривода «Синус-ИС». В режиме систолы клапан частично перекрывал РК, а во время диастолы открывал РК. Благодаря этому на выходе системы ВИШ-РК формировался пульсирующий кровоток. При сравнении постоянного и пульсирующих режимов скорость вращения рабочего колеса устанавливалась для поддержания заданного системного «кровотока» Qc (Qc = 2 л/мин – детский вариант и 5 л/мин – взрослый вариант). На основании полученных данных рассчитывали пульсовый индекс для обоих вариантов:

$$P$$
инд = $\Delta P/P$ ao,

где $\Delta P = P$ сист — Рдиаст; Рао — среднее давление в аорте.

Результаты

Детский вариант

Отличие в аортальной пульсации при поддержании аортального расхода 2 л/мин составляло 26 мм рт. ст. для непульсирующего режима и 32 мм рт. ст. для пульсирующего режима (увеличение на 19%). Амплитуда систолического расхода в непульсирующем режиме составляла 7 л/мин и 10 л/мин для пульсирующего режима. Соответственно пульсовые индексы были 0,27 для непульсирующего режима и 0,33 для пульсирующего режима.

Взрослый вариант

Отличие в аортальной пульсации при поддержании аортального расхода 5 л/мин составляло 26 мм рт. ст. для непульсирующего режима и 39 мм рт. ст. для пульсирующего режима (увеличение на 33%). Амплитуда систолического расхода в непульсирующем режиме составляла 6 л/мин и 9 л/мин для пульсирующего режима. Пульсовые индексы были равны 0,26 для непульсирующего и 0,38 для пульсирующего режимов.

ОЦЕНКА ПУЛЬСАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ОБХОДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С НАСОСАМИ НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА

Дмитриева О.Ю.1, Иткин Г.П.1,2

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва

Устройства вспомогательного кровообращения постоянного потока получили широкое применение в клинической практике для лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью. На сегодняшний день наиболее широко используются осевые и центробежные насосы, поскольку имеют значительные преимущества перед пульсирующими насосами (малые размеры, высокая надежность и ресурс). Однако более чем десятилетняя практика длительного клинического применения этих насосов выявила и ряд осложнений, связанных с низким артериальным пульсовым индексом. В наших исследованиях на гидродинамическом стенде мы провели сравнительный анализ работы роторных насосов в непрерывном и пульсирующем режимах с оценкой пульсационного артериального индекса. Целью данного исследования было произвести оценку этих режимов с расчетом индексов избыточной гемодинамической энергии (SHE), являющихся одними из важных параметров эффективности искусственного кровообращения во время обхода на специально моделируемом гидродинамическом стенде.

В специализированной компьютерной программе был разработан алгоритм количественной оценки пульсирующего и непульсирующего потоков с вычислением SHE для пульсирующего и постоянного режимов насосов, работающих в режиме обхода левого желудочка сердца. В результате расчета пульсирующий поток генерировал значительно более высокие уровни избыточной гемодинамики по сравнению с непульсирующим (2127 и 511,763 эрг/см³ соответственно). Это доказывает, что пульсирующая перфузия более эффективна, чем постоянная, и более физиологична для поддержания функций жизненно важных органов во время механической поддержки кровообращения.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТИРУЕМОЙ СИСТЕМЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Захаревич В.М.^{1, 2}, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Колоскова Н.Н.¹, Попцов В.Н.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 4}, Саитгареев Р.Ш.¹, Иткин Г.П.^{1, 3}, Закирьянов А.Р.¹, Гольц А.М.¹, Данилина М.А.¹, Ахмадзай Р.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 ³ Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва
 ⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Увеличение числа больных с рефрактерной ХСН и значимый дефицит донорских органов привели к удлинению листов ожидания и увеличению времени ожидания пациентов в очереди на трансплантацию сердца (в среднем 16 месяцев в регионе, охваченном Eurotransplant). Применение методов вспомогательного кровообращения в последние годы становится стандартной процедурой для лечения больных с терминальной стадией сердечной недостаточности. В последнее десятилетие данный метод с применением имплантируемых насосов стал широко использоваться не только в качестве моста к трансплантации сердца, но и для имплантации на постоянной основе больным, которым по ряду причин трансплантация донорского сердца не может быть выполнена. Одним из наиболее частых противопоказаний к трансплантации сердца является легочная гипертензия.

Цель — оценка возможности нормализации исходно высоких параметров легочной гипертензии у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью при использовании имплантируемой системы механической поддержки насосной функции сердца.

Материал и методы

В период с 2012-го по октябрь 2017 года выполнено 17 имплантаций систем левожелудочкового обхода на основе осевого насоса пациентам с критической сердечной недостаточностью с целью замещения насосной функции ЛЖ сердца. До имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения все пациенты были обследованы по программе потенциальных реципиентов на трансплантацию сердца, но, учитывая высокую легочную гипертензию, не были включены в лист ожидания на трансплантацию сердца. Все пациенты имели застойную хроническую сердечную недостаточность III—IV функционального класса по NYHA, профиль INTERMACS 3, неэффективность и бесперспективность максимально подобранной медикаментозной терапии. С целью снижения параметров легочной гипертензии, поддержки насосной функции ЛЖ, а также повышения вероятности выполнения в последующем операции трансплантации сердца была имплантирована система длительной механической поддержки функции левого желудочка — отечественная имплантируемая система вспомогательного кровообращения (АВК-Н).

Результаты

Легочная гипертензия 2-й степени была выявлена у 13 (76,47%), 3-й степени у 6 (35,29%) пациентов до оперативного вмешательства. К моменту имплантации левожелудочковых обходов выявленная легочная гипертензия являлась абсолютным противопоказанием к трансплантации сердца. Давление в легочной артерии существенно снижалось уже через 4 недели после имплантации левожелудочкового обхода: с $53,47 \pm 13,66$ до $38,53 \pm 11,34$ мм рт. ст., р = 0,001. Через

8 недель работы левожелудочкового обхода тенденция к снижению давления в легочной артерии продолжалась, в среднем оно достигало $34,79 \pm 4,98$ мм рт. ст., что соответствовало 1-му классу легочной гипертензии (с $53,47 \pm 13,66$ до $34,79 \pm 4,98$ мм рт. ст., p = 0,0002, снижение в среднем на 34,9%).

Заключение

Наш опыт имплантации системы механической поддержки насосной функции сердца у пациентов с выраженной легочной гипертензией показывает возможность снижения ее до нормальных показателей, отвечающих критериям возможности включения в лист ожидания.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НА ФОНЕ РАБОТЫ ИМПЛАНТИРУЕМОЙ СИСТЕМЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Захаревич В.М.^{1, 2}, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Колоскова Н.Н.¹, Попцов В.Н.¹, Шевченко А.О.^{1, 2, 4}, Саитгареев Р.Ш.¹, Иткин Г.П.^{1, 3}, Гольц А.М.¹, Закирьянов А.Р.¹, Данилина М.А.¹, Ахмадзай Р.¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

По данным международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), начиная с 2005 года частота применения механической поддержки кровообращения в качестве моста к трансплантации сердца увеличилась примерно вдвое. Среди методов механической поддержки наиболее актуальными и широко используемыми являются системы имплантируемых осевых насосов, которые доказали свою эффективность как в качестве моста к трансплантации, так и в качестве постоянной поддержки у больных с противопоказаниями к трансплантации.

Качество жизни пациентов после хирургических вмешательств характеризуется рядом физиологических и психоэмоциональных показателей, большей частью основанных на субъективном восприятии пациента и позволяет трактовать собственное восприятие пациента в отношении постоперационной реабилитации, адаптации в социальной среде, возможности трудиться. Оценка качества жизни и возможного уровня реабилитации пациентов после имплантации систем поддержки насосной функции сердца, будь то в качестве моста к трансплантации сердца или окончательного метода лечения, является важным направлением реабилитации пациентов с критической сердечной недостаточностью.

Цель — оценка возможностей и уровня восстановления физических и психоэмоциональных компонентов качества жизни пациентов с критической сердечной недостаточностью после имплантации систем поддержки насосной функции сердца.

Материал и методы

В период с 2012-го по октябрь 2017 года выполнено 17 имплантаций систем левожелудочкового обхода на основе осевого насоса пациентам с критической сердечной недостаточностью с целью замещения насосной функции ЛЖ сердца. Имплантация системы длительной механической поддержки проводилась потенциальным реципиентам донорского сердца с терминальной стадией ХСН со снижением фракции выброса ЛЖ до 10% и невозможностью выполнения трансплантации сердца по достоверным причинам. Показатели качества жизни оценивались с помощью опросника качества жизни SF-36.

Результаты

В ранние сроки после имплантации системы вспомогательного кровообращения АВК-Н отмечается регресс проявлений сердечной недостаточности и возрастание толерантности к физическим нагрузкам. С истечением первых недель после имплантации аппарата вспомогательного кровообращения носимого (АВК-Н) отмечается улучшение физических и психоэмоциональных показателей качества жизни. Многократно возрастают показатели физического (p = 0,0003) и ролевого физического функционирования (p = 0,004), отражающие способность пациентов к вы-

полнению физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и др.), а также влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей и др.). Значимо возрастают социальное (p = 0,0009) и эмоциональное функционирование (p = 0,001), уровень психологического здоровья (p = 0,003), характеризующие улучшения в социальной активности, отсутствие ограничений в выполнении повседневной работы, отсутствие депрессивных и тревожных переживаний.

Заключение

Результаты исследования показали, что уже в течение ближайшего послеоперационного периода отмечается значительное улучшение всех показателей, характеризующих качество жизни. Высокие уровни показателей физической, психической и социальной активности, достигнутые к концу первого месяца, соответствуют аналогичным показателям пациентов после ортотопической трансплантации сердца.

6. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И МАТРИКСНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛИЛАКТИДНЫХ ГУБОК. ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO И IN VIVO

Севастьянов В.И.¹, Григорьев А.М.¹, Басок Ю.Б.¹, Кирсанова Л.А.¹, Василец В.Н.^{1, 2}, Малкова А.П.³, Григорьев Т.Е.⁴

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 Институт энергетических проблем химической физики имени В.Л. Тальрозе РАН, Черноголовка
- ³ АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва
- 4 ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Введение

Полигидроксикарбоновые кислоты (полигликолиды, полилактиды и их сополимеры), широко применяют для создания пористых 3D-матриксов, используемых при изготовлении тканеинженерных конструкций в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Известно, что биосовместимые и функциональные свойства имплантатов из полилактидов (ПЛА) зависят от технологии их изготовления, которая может существенно влиять на структурные и физико-химические свойства объема и поверхности изделия. Целью данной работы явилось исследование *in vitro* и *in vivo* биосовместимых и матриксных свойств полилактидных губок, полученных методом лиофильной сушки.

Материалы и методы

Биосовместимость полилактидных губок в виде пористых дисков (ПД ПЛА) оценивали *in vitro* методами УФ-спектроскопии, рН-метрии, по цитотоксичности относительно фибробластов мыши NIH/3T3 при культивировании в статических условиях. При исследовании биосовместимости *in vivo* использовали метод подкожной имплантации образцов крысам. Матриксные свойства ПД ПЛА (способность поддерживать адгезию и пролиферацию клеток) исследовали с использованием мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч), культивируемых в проточном биореакторе.

Результаты

В условиях *in vitro* полилактидные губки, полученные методом лиофильной сушки, соответствуют требованиям, предъявляемым к биосовместимым медицинским изделиям, по показателям изменения рН и оптической плотности водного экстракта из ПД ПЛА, а также по цитотоксичности образцов относительно фибробластов мыши NIH/3T3. При культивировании МСК ЖТч в гепатогенной среде в присутствии ПД ПЛА наблюдается активная адгезия и пролиферация МСК ЖТч как на поверхности, так и в объеме пористого матрикса. Вместе с тем при подкожной имплантации образцов *in vivo* процесс резорбции ПД ПЛА сопровождается асептической воспалительной реакцией тканей, прилегающих к имплантату.

Заключение

Следует с большой осторожностью по положительным результатам исследований *in vitro* биологической безопасности и матриксных свойств имплантатов рекомендовать их для создания биомедицинских клеточно- и тканеинженерных конструкций. Показана необходимость предварительного изучения биомеханических характеристик имплантата, существенно влияющих на характер его взаимодействия с окружающими тканями.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЭЖХ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Белов В.Ю., Кузнецова Е.Г., Курылева О.М., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.

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

Введение

Для снижения риска развития побочных реакций при приеме пероральных форм иммунодепрессантов в посттрансплантационном периоде нами предпринимается попытка разработки трансдермальной терапевтической системы (TTC) циклоспорина.

Целью работы является разработка метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для количественного определения циклоспорина в модельных средах при создании ТТС.

Материалы и методы

Исследование проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 G1311 со спектрофотометрическим детектором G1315B (Германия). Для хроматографического разделения использовали колонку NF28948; $150 \times 4,6$ мм, упакованную фазой C8 с размером частиц 5 мкм. Детектирование осуществляли при длине волны 210 нм, соответствующей максимуму поглощения циклоспорина. Объем вводимой пробы -5 мкл. Регистрацию и обработку хроматографических данных выполняли с помощью программного обеспечения Chem Station (Agilent Technologies, США).

Результаты

Оптимальные параметры хроматографического разделения были получены при использовании подвижной фазы следующего состава — ацетонитрил : вода : трифторуксусная кислота (250 : 750 : 1), скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижную фазу предварительно фильтровали и дегазировали на устройстве для фильтрования под вакуумом. Температура термостата колонки 80°.

ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА КУЛЬТИВИРОВАНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА В ПЕРФУЗИОННОМ БИОРЕАКТОРЕ

Григорьев А.М., Басок Ю.Б., Кирсанова Л.А., Шмерко Н.П., Севастьянов В.И.

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

К актуальной задаче при создании биоинженерной конструкции печени относится поиск необходимых условий для поддержания жизнеспособности и функциональной эффективности гепатоцитов *in vitro*. Одним из перспективных подходов является культивирование гепатоцитов в составе клеточно-инженерной конструкции (КИК) с использованием биореактора — устройства, обеспечивающего питание клеток, транспорт к ним газов и выведение продуктов метаболизма. Совместное культивирование разных типов клеток в биореакторе в присутствии матриксов — биомиметиков внеклеточного матрикса (ВКМ) создает микроокружение, близкое к естественному ВКМ.

Цель: изучение влияния аллогенных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч) на жизнеспособность и сохранность метаболической активности клеток печени человека при прямом совместном культивировании клеточных культур в биомиметике ВКМ биополимерном микрогетерогенном коллагенсодержащем гидрогеле БМКГ в перфузионном биореакторе.

Материалы и методы

В культуральные камеры биореактора вносили КИК, содержащие 7.5×10^5 клеток печени и 1.5×10^5 МСК ЖТч, послойно смешанных с 1.0 мл БМКГ, в среде William's E, и КИК без МСК ЖТч в качестве контроля. После суток инкубации в статических условиях камеры подключали к системе циркуляции биореактора и культивировали при скорости потока и объеме циркулирующей среды 0.02 мл/мин и 110 мл соответственно, без замены культуральной среды. На 3.5 и 7-е сутки изымали из биореактора по одной из каждой группы КИК. Морфологический анализ КИК проводили методом гистологического окрашивания. Концентрацию глюкозы и мочевины в культуральной среде определяли на биохимическом анализаторе Konelab Prime 60i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Результаты исследования

На 3-и сутки культивирования КИК с клетками печени и МСК ЖТч (опытные КИК) наблюдали активную резорбцию БМКГ в местах контакта матрикса с адгезированными клетками печени, что может свидетельствовать о метаболической активности гепатоцитов. На 3-и и 7-е сутки в гистологических препаратах этих КИК присутствовали крупные клетки с характерной для гепатоцитов морфологией — полигональной формой и центрально расположенным круглым ядром, в то время как в препаратах КИК в контрольной группе жизнеспособных клеток не было уже к 3-м суткам. Содержание мочевины в культуральной среде на 7-е сутки культивирования для опытных КИК составляло $2,10 \pm 0,14$ ммоль/л, тогда как для контрольных КИК не превышало минимального определяемого значения (1,10 ммоль/л).

Заключение

Сокультивирование МСК ЖТч с клетками печени на БМКГ в перфузионном биореакторе в соотношении 1 : 5 способствует сохранению жизнеспособности и метаболической активности клеток печени.

АВТОМАТИЗАЦИЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РОБОТИЗИРОВАННОЙ СТАНЦИИ СОМРАСТ SELECT

Фадеев Ф.А., Луговец Д.В., Губаева О.В.

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Внедрение в лабораторную практику систем для автоматизированного культивирования клеток позволяет стандартизировать процесс производства клеточных культур. К числу этих систем относится роботизированная станция CompacT SelecT (TAP Biosystems, Великобритания), предназначенная для выращивания и автоматизированного пересева адгезивных клеточных линий.

Дермальные фибробласты используются в современной регенеративной медицине для коррекции и восстановления целостности кожных покровов, а также в косметологии. Нами разработана технология автоматизации культивирования дермальных фибробластов человека с использованием станции CompacT SelecT с последующим клиническим применением полученных клеток.

Выделение фибробластов из первичного материала (кожи) осуществляли вручную, методом диссоциации ткани с помощью коллагеназы I, ввиду ограниченности функциональных возможностей CompacT SelecT, однако культивирование выделенных клеток, а также процедуры смены сред и пересева фибробластов выполнялись в автоматическом режиме на станции. Для культивирования клеток на CompacT SelecT использовали разработанный нами программный протокол (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016614663 от 27.04.2016).

Разработанная схема накопления клеточной биомассы с использованием CompacT SelecT включает пересев клеток каждые 7 дней с однократной сменой ростовой среды. Плотность посева составляет 3 тыс. клеток/см², при этом объем клеточного материала из одного флакона достаточен для засева до 10 новых флаконов. Данная схема позволяет в течение 2 недель из одного исходного флакона с клетками получить до 90 флаконов Т175 (максимальная емкость станции) со сформировавшимся клеточным монослоем, суммарный объем клеточного материала в этом случае будет составлять более 0,5 млрд клеток.

Для оценки возможности длительного культивирования фибробластов с использованием CompacT SelecT нами было проведено параллельное культивирование клеток в ручном и автоматизированном режиме в течение 4 пассажей. Морфологических различий клеток при обоих типах культивирования выявлено не было, скорость репликации фибробластов на станции CompacT SelecT была выше, чем при выращивании «вручную». В то же время уровень секреции цитокинов и компонентов внеклеточного матрикса в пересчете на 1 млн клеток был выше у фибробластов, получаемых при ручном культивировании, что может быть связано с более высокой плотностью формирующегося при автоматизированном культивировании монослоя.

Принимая во внимание востребованность дермальных фибробластов в регенеративной медицине, необходимо проведение дальнейшей работы по формированию соответствующей стандарту GMP технологической цепочки получения культур клеток для клинического применения, основанной на разработанной методике автоматизированного культивирования.

ВЛИЯНИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ НА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ МСК IN VITRO

Примакова Е.А., Коритко А.А., Дедюля Н.И., Смольникова В.В., Гриневич В.Ю., Петровская Е.Г., Бузук Е.С., Гомон А.А., Миланович Н.Ф., Кривенко С.И.

РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в последнее время широко применяются в терапии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), однако механизмы иммуномодулирующего действия МСК до конца не изучены, а представленные в литературе сведения о взаимодействии МСК с компонентами иммунной системы зачастую противоречивы.

Целью исследования явилась оценка влияния аллогенных МСК на субпопуляционный состав лимфоцитов реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоГСК) при их совместном культивировании *in vitro*.

Материалом исследования послужили МСК жировой ткани (ЖТ) и костного мозга (КМ) человека и лимфоциты реципиентов аллоГСК с РТПХ и без признаков РТПХ. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson, США); определение уровня цитокинов Ifn-γ, IL-10 – методом мультиплексного анализа на приборе Luminex 200.

Результаты

При оценке иммунофенотипа лимфоцитов реципиентов аллоГСК с признаками РТПХ была выявлена тенденция к уменьшению количества СРЗ+-лимфоцитов на подложке из МСК ЖТ и КМ (n = 20) по сравнению с лимфоцитами (n = 14), культивированными без подложки (Me 95,2% (59,9-98,6) и 85% (45-97,4) соответственно). Данный сдвиг был вызван увеличением количества NK-клеток (CD16⁺56⁺) при культивировании с МСК (Me 6% (1,2–52,5) и 13% (2,2–46,8) соответственно) без статистически значимых различий между группами с MCK и без (p = 0,22 n = 20). В совместных культурах, содержащих лимфоциты реципиентов с РТПХ с наибольшим процентным содержанием NK-клеток (n = 6), регистрировались высокие уровни IL-10 и IFN-γ. При этом наибольший прирост NK-клеток соответствовал наибольшему уровню IL-10 в культуре – прирост CD16⁺CD56⁺ в 2,7 раза при уровне IL-10 в 19,2 пг/мл (Ме значения этого цитокина для совместных культур -1.9 пг/мл (0.7–20.8 пг/мл), n = 18). При культивировании лимфоцитов реципиента аллоГСК с признаками оРТПХ на подложке из двух различных культур МСК только количество СD3+CD8+-клеток изменялось на различных культурах МСК однонаправленно, в то время как соотношение CD3+CD4+HLA-DR+, CD3+CD8+HLA-DR+ и CD3+CD16+CD56+-клеток на подложке из различных культур МСК отличалось практически в 2 раза. Эти данные объясняют отсутствие статистически значимых различий в субпопуляционном составе лимфоцитов на подложке из МСК и без как различными иммуномодулирующими свойствами каждой конкретной культуры МСК, так и степенью активации микроокружения МСК (в данном случае – лимфоцитов от реципиентов с РТПХ и без). Таким образом, аллореактивное микроокружение влияет на способность МСК модулировать иммунный ответ. Для повышения эффективности клеточной терапии необходим персонифицированный подход к подбору трансплантата МСК.

ПОЛИМЕРНЫЕ (СУБ)МИКРОННЫЕ КАПСУЛЫ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ, ПОЛЕЗНЫМИ ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Хлусов И.А.^{1, 2}, Ботвин В.В.¹, Твердохлебов С.И.², Больбасов Е.Н.², Кудрявцева В.Л.², Киблер Э.В.², Коротченко Н.М.¹, Покровская Л.А.¹

- ¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск
- ² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск

Цель исследования: разработка и изучение биодеградируемых полимерных капсул, содержащих факторы роста или иной секрет, в качестве потенциальных изделий для клеточных технологий, биоинженерии тканей и регенеративной медицины.

Материал и методы

Капсулы изготавливали из сополимера *dl*-лактида и гликолида (PLGA), в том числе с включением интерферона-альфа человека (IFN-alpha), методом электрогидродинамического распыления (электроспиннинга), относящегося к группе аддитивных технологий, в физических условиях (низкие температуры, воздушная атмосфера), не нарушающих активности биологических молекул. PLGA-сополимер (в соотношении мономеров 50/50) получен методом ионно-координационной полимеризации с раскрытием циклов лактида и гликолида. Электроспиннинг позволяет формировать волокнистые и/или капсульные биоинженерные конструкции, их композиты с частицами гидроксиапатита и вариациями факторов роста и/или лекарственных молекул.

Результаты и обсуждение

Одним из недостатков медицинских изделий из полимолочной кислоты (PLA) является низкая скорость их биорезорбции, что заставляет искать пути ее увеличения. В этом плане PLGA обладает высокой биосовместимостью и регулируемой деградацией. Введение IFN-alpha в структуру полимерных капсул может быть использовано для увеличения скорости клеточной резорбции PLGA материалов, придания изделиям противовирусных/противоопухолевых свойств, регуляции процессов остеолиза/регенерации кости. Получены сферические PLGA-капсулы диаметром менее 1 мкм. При таком размере капсулы хорошо фагоцитируются макрофагами и мезенхимными стволовыми клетками. Введение IFN-alpha в состав полимера в диапазоне активности 0,1–1 млн МЕ/грамм PLGA существенно не влияло на размер и морфологию капсул. Конфокальная микроскопия с FITC(флуоресцеин изотиоцианат)-меченым IFN-alpha показала включение биомолекул в состав капсул.

Вывод

Полученные биодеградируемые полимерные капсулы – перспективный инструмент клеточных технологий и регенеративной медицины, в частности как средство (внутри)клеточной доставки биологических и лекарственных молекул в патологический очаг.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России, Соглашение № 14.575.21.0164 от 26.09.17 (уникальный идентификатор RFMEFI57517X0164) в рамках Федеральной целевой программы на 2014—2020 годы.

ОБЩАЯ РНК ИЗ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ ККМ ИНДУЦИРУЕТ ПРОЦЕССЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В ПОВРЕЖДЕННОЙ ПЕЧЕНИ

Гоникова 3.3.¹, Никольская А.О.¹, Кирсанова Л.А.¹, Шагидулин М.Ю.^{1, 2}, Онищенко Н.А.¹, Севастьянов В.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Восстановительная регенерация печени обеспечивается с помощью как внутрипеченочных, так и внепеченочных механизмов. Среди внепеченочных участников регуляции восстановительных процессов в печени особое внимание уделяется ККМ, высокий регенерационный потенциал которых связывают с появлением у них паракринных свойств в результате репрограммирования генома. В настоящее время процесс репрограммирования генома в клетках при запуске регенерационного процесса связывают с недавно открытым классом регуляторных молекул — белок некодирующих РНК, и прежде всего с микро-РНК. Между тем известно, что РНК в ККМ, как и в других клетках организма, представляет собой единую систему сигнальных молекул различных классов РНК (белок-некодирующих и белок-кодирующих РНК), результирующий регуляторный эффект которых достигается их взаимодействием.

Цель исследования — установить, способна ли общая РНК из мононуклеарной фракции ККМ индуцировать процессы восстановительной регенерации в поврежденной печени.

Материалы и методы

Работа выполнена на крысах — самцах породы Wistar (n = 72), у которых моделировали повреждение печени либо путем резекции (70% гепатэктомии) — 1-я серия, либо путем хронического токсического воздействия CCl_4 на фоне применения адъюванта — 2-я серия опытов. Каждая серия опытов включала 3 группы экспериментов — контроль (введение физраствора), введение мононуклеарной фракции ККМ (2,5–5,0 × 10^6 клеток) и введение РНК из мононуклеарной фракции ККМ (30 мкг/100 г веса животного) от здоровых животных. В 1-й серии результаты терапевтического воздействия оценивали в течение 48 и 72 часов путем определения митотической и репаративной активности гепатоцитов; во 2-й серии эффект терапии оценивали в течение 6 месяцев по динамике восстановления биохимических и морфологических показателей печени.

Результаты

В 1-й серии во всех 3 группах опытов с 70% гепатэктомией отмечено повышение митотической и репаративной активности гепатоцитов, но достоверным и отчетливо выраженным оно было только при введении РНК из ККМ. Во 2-й серии опытов также была отмечена более выраженная позитивная динамика восстановительных процессов в печени в группе с введением РНК из ККМ.

Заключение

Общая РНК из ККМ обеспечивает перенос регенерационных сигналов в ткань поврежденной печени и индуцирует в ней процессы восстановительной регенерации.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ ПЛЕНОК И СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДАМИ ПОЛИВА И ЭЛЕКТРОСПИННИНГА

Сафонова Л.А.^{1, 2}, Боброва М.М.^{1, 2}, Ефимов А.Е.¹, Агапова О.И.¹, Агапов И.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

Регенеративная медицина ставит перед собой широкий спектр задач, связанных с восстановлением поврежденных органов и тканей, что требует разработки большого количества подходов и методов для получения изделий. Одним из таких методов является метод электроспиннинга, который позволяет контролировать структуру получаемого изделия, а следовательно, и его свойства. Не менее важной задачей является выбор материала, который должен сочетать биосовместимость с комплексом заданных физико-химических свойств. Таким материалом является фиброин шелка тутового шелкопряда Вотвух тогі. Целью данного исследования было получение пленок на основе фиброина шелка методом полива и скаффолдов методом электроспиннинга и сравнение их структуры и биологических свойств.

Изделия на основе фиброина шелка получали двумя методами: методом электроспиннинга и методом полива. Структура полученных пленок была изучена методами сканирующей электронной микроскопии и сканирующей зондовой нанотомографии. Для оценки цитотоксичности полученных изделий использовали метод МТТ. Для изучения адгезии и пролиферации клеток на полученных пленках использовали линию мышиных фибробластов 3Т3.

В ходе экспериментов было показано, что скаффолды, полученные методом электроспиннинга, имеют волокнистую пористую структуру, средняя толщина волокон фиброина шелка в пленках была равной 300 нм. Пленки, полученные методом кастинга, имеют микро- и нанорельеф в виде шероховатостей, пор в структуре выявлено не было. Полученные изделия не оказывают цитотоксического эффекта и поддерживают адгезию и пролиферативную активность фибробластов 3ТЗ на высоком уровне, при этом адгезия клеток на изделиях, полученных методом электроспиннинга, была в среднем на 15% выше.

Структура изделий является важным параметром, определяющим свойства изделия для регенеративной медицины. Изделия, полученные в ходе работы, имеют разную структуру, что приводит к различию их биологических свойств. Изделия, полученные методом электроспиннинга, являются более эластичными и гигроскопичными, что значительно расширяет сферу их применения в регенеративной медицине. Однако оба вида изделий могут быть использованы для различных задач тканевой инженерии и являются перспективными для регенеративной медицины.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ МЕТОДОМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЗОНДОВОЙ НАНОТОМОГРАФИИ

Боброва М.М.^{1, 2}, Сафонова Л.А.^{1, 2}, Ефимов А.Е.¹, Агапова О.И.¹, Агапов И.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

Децеллюляризация органов и тканей — один из наиболее перспективных методов в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Оценка успешности протокола децеллюляризации и качества полученного межклеточного матрикса является одной из основных задач в этой области. Целью нашей работы было подтвердить успех разработанного протокола децеллюляризации и исследование трехмерной структуры децеллюляризованной ткани печени крысы породы Wistar с помощью метода сканирующей зондовой нанотомографии.

Децеллюляризацию ткани печени крысы породы Wistar производили путем последовательной инкубации с тремя растворами 0,1% додецилсульфата натрия, содержащими тритон X-100 в следующих концентрациях: 1, 2 и 3%. Сосудистую сеть полученного межклеточного матрикса визуализировали путем перфузии 0,5% раствора голубого декстрана. Проводили анализ гистологических срезов полученного межклеточного матрикса, окрашенных гематоксилин-эозином. ДНК из нативной ткани печени и полученного межклеточного матрикса печени экстрагировали с помощью метода спиртового осаждения, количество ДНК оценивали путем измерения оптической плотности полученных растворов ДНК при 260 нм. Наноструктуру межклеточного матрикса исследовали методом сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ), который совмещает возможности сканирующего зондового микроскопа и ультрамикротома. Образцы межклеточного матрикса заключили в эпоксидную смолу, затем получили серию из 16 последовательных СЗНТ-изображений размером 40×40 мкм путем сканирования поверхности образца после последовательных срезов толщиной 400 нм, выполненных на ультрамикротоме. 3D-реконструкцию и визуализацию структуры образцов проводили путем интеграции серии послойных СЗНТ-изображений про помощи программы Image Pro AMS 6.0 и функции 3DConstructor (Media Cybernetics Inc., USA).

Была получена децеллюляризованная ткань печени крысы породы Wistar и показана сохранность сосудистого русла. Гистологический анализ показал сохранность структуры матрикса и отсутствие цитоплазматического и ядерного окрашивания. Содержание ДНК в межклеточном матриксе составляет 0,7% от количества ДНК в нативной ткани. Анализ межклеточного матрикса с помощью сканирующей зондовой нанотомографии также подтвердил отсутствие клеток. Была показана шероховатая и извилистая топография полученного матрикса. С помощью 3D-реконструкции была выявлена высокопористая структура матрикса, значение объемной пористости составило 78,4%, отношение площади поверхности к объему составило 5,81 мкм⁻¹. Также были обнаружены микропоры со средним размером от 2,5 до 20 мкм, образованные после вымывания клеток, и система связанных нанопор в децеллюляризованном матриксе со средним размером пор от 50 до 400 нм.

Предлагаемый метод сканирующей зондовой нанотомографии является перспективной методикой исследования микро- и наноструктуры матриксов, которая необходима для современного развития тканевой инженерии.

ВЫДЕЛЕНИЕ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ИЗ ФРАГМЕНТА ХВОСТОВОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Пономарева А.С.1, Баранова Н.В.1, Милосердов И.А.1, 2, Севастьянов В.И.1

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение

В качестве альтернативы введению экзогенного инсулина или трансплантации донорской поджелудочной железы (ПЖ) предпринимаются немногочисленные попытки создания тканеинженерной конструкции ПЖ (ТИК ПЖ), состоящей из матрикса/носителя и аллогенных островков Лангерганса (ОЛ). Эффективность применения ТИК ПЖ как средства замены ПЖ или индуцированного восстановления нормальной эндокринной функции собственной ПЖ пациента напрямую связана с функциональной сохранностью ОЛ, полученных из ПЖ.

Цель работы: разработать метод выделения жизнеспособных ОЛ из ПЖ посмертного донора. **Материалы и методы**

ПЖ получали в результате мультиорганного забора органов посмертных доноров (n = 3). Методику изоляции ОЛ разработали на основе модифицированных классических протоколов с использованием коллагеназы. Небольшой фрагмент из хвостовой части ПЖ обкалывали раствором коллагеназы с активностью 225 ед./г ткани, механически измельчали и инкубировали при 37 °C в термостате, после чего фильтровали. Для получения изолированных ОЛ был подобран режим центрифугирования. В разработанной нами методике камеру Рикорди не использовали. ОЛ идентификацировали окрашиванием дитизоном. Культивирование ОЛ осуществляли в стандартных условиях, проводя регулярные наблюдения в инвертированном микроскопе (Nikon Eclipse TS100, Япония). Жизнеспособность оценивали с помощью набора LIVE/DEAD® Cell Viability/ Суtotoxicity Kit (Molecular probes® by Life technologies^{тм}, США), позволяющего одновременно определять живые и мертвые клетки посредством двойного флуоресцентного окрашивания.

Результаты

Свежевыделенные ОЛ окрашивались дитизоном в оранжево-красный цвет, имели округлую или овальную форму и сохраняли целостность, что свидетельствовало о том, что в процессе изоляции макроструктура островков не была повреждена. В течение первых трех суток культивирования первоначальные морфологические характеристики ОЛ оставались неизменными. Прижизненное иммунофлуоресцентное окрашивание LIVE/DEAD® Cell Viability/Cytotoxicity Kit выявило зеленую флуоресценцию островков, подтверждающую их жизнеспособность. На 3-и сутки культивирования в некоторых ОЛ наблюдали признаки деструкции, появление полостей и наряду с живыми появление погибших клеток с красной флуоресценцией.

Заключение

Разработана методика выделения ОЛ из хвостовой части ПЖ посмертных доноров без использования камеры Рикорди. Показано, что изолированные ОЛ сохраняют свою жизнеспособность в культуральной среде в течение двух суток.

ФОРМИРОВАНИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫСЫ НА ОСНОВЕ МИКРОСТРУКТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО ГИДРОГЕЛЯ И ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА

Баранова Н.В., Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Севастьянов В.И.

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

Успех создания тканеинженерной конструкции поджелудочной железы (ТИК ПЖ) напрямую связан с функциональной сохранностью островков Лангерганса (ОЛ). Известно, что жизнеспособность ОЛ *in situ* во многом определяется микроокружением, которое регулирует множество аспектов функциональной активности ОЛ, включая выживаемость, пролиферацию и секрецию инсулина.

Ранее нами было показано, что культивирование изолированных ОЛ крысы с биополимерным микрогетерогенным коллагенсодержащим гидрогелем (БМКГ, АО «Биомир сервис», г. Краснознаменск) обеспечивает жизнеспособность и сохранность структуры островков *in vitro* в течение 7 суток. Однако прикрепление интактных ОЛ к поверхности БМКГ не было выявлено.

Цель работы: изучение возможности получения экспериментальной модели ТИК ПЖ на основе матрикса БМКГ и изолированных ОЛ крысы.

Материалы и методы

Исследования проводили на половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Для изоляции ОЛ ПЖ использовали модификацию разработанной ранее методики в части подбора оптимальной концентрации раствора коллагеназы и применения орбитального шейкер-инкубатора. Идентификацию ОЛ осуществляли, проводя окрашивание дитизоном. После процедуры выделения в суспензию островков вносили предварительно гомогенизированный для уменьшения степени микрогетерогенности БМКГ-матрикс и культивировали при 37,0 °C в СО₂-инкубаторе в увлажненной атмосфере, содержащей 5% СО₂. Жизнеспособность культивируемых ОЛ определяли методом иммунофлуоресцентного окрашивания акридиновым оранжевым и пропидиум-йодидом. Процент жизнеспособных островков, прикрепленных на БМКГ-матрикс, подсчитывали в люминесцентном микроскопе.

Результаты исследования

Наблюдение в инвертированном микроскопе показало, что значительная часть ОЛ уже в течение первых суток культивирования прикреплялась к поверхности БМКГ. При этом ОЛ не теряли своей трехмерной структуры, сохраняя первоначальный внешний вид в течение 14 суток инкубации. Прижизненное окрашивание акридиновым оранжевым и пропидиум-иодидом, проведенное на сроках 1, 6 и 14 суток культивирования, подтвердило жизнеспособность ОЛ, культивируемых на поверхности БМКГ-матрикса. Жизнеспособные ОЛ определяли по зеленой флюоресценции в люминесцентном микроскопе. Процент жизнеспособных островков на 14-е сутки культивирования составил 79,0% от всех ОЛ на поверхности БМКГ-матрикса.

Заключение

Культивирование ОЛ, изолированных по модифицированный методике, с БМКГ-биомиметиком внеклеточного матрикса не только способствует сохранению жизнеспособности и характерной структуры ОЛ *in vitro*, но и формированию ТИК ПЖ крысы.

МЕТОДЫ КОНСЕРВАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЕРЕД ВЫДЕЛЕНИЕМ ОСТРОВКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Федорук Д.А., Яковец Н.М., Юдина О.А., Кирковский Л.В., Садовский Д.Н., Назарова Е.А., Коритко А.А., Примакова Е.А., Петровская Е.Г., Кривенко С.И., Федорук А.М., Руммо О.О.

РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Аллогенная трансплантация островковых комплексов поджелудочной железы — перспективный способ лечения СД 1-го типа.

Цель: провести сравнительный анализ влияния различных методов консервации на жизнеобеспечение и количество выделенных островковых комплексов поджелудочной железы.

Материалы и методы

Проведены 24 экспериментальные консервации поджелудочной железы человека раствором Кустодиол с применением статической холодовой консервации (СХК), гипотермической машинной перфузии (ГМП) и гипотермической машинной перфузии с оксигенацией (ГМПО) перфузирующего раствора на разработанном устройстве. Выполнены лабораторные, морфологические и морфометрические исследования, проведено выделение островковых комплексов поджелудочной железы.

Результаты

ГМПО в сравнении с СХК и ГМП в наибольшей степени способствует жизнеобеспечению островковых клеток. Количество выделенных островковых комплексов в группах с перфузионным кондиционированием было на порядок выше. Число островковых комплексов в пересчете на $1~\mathrm{r}$ поджелудочной железы было статистически значимо больше в группе ГМПО – 7128 по сравнению с группой ГМП – $1083~\mathrm{u}$ СХК – 96.

Выводы

Гипотермическая машинная перфузия с оксигенацией раствора Кустодиол позволяет сохранить достаточное количество структурно и функционально состоятельных островковых комплексов для выделения перед аллогенной трансплантацией, являясь при этом наиболее эффективным среди изучаемых методов консервации.

СРАВНЕНИЕ ХОНДРОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ТРЕХМЕРНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Вахрушев И.В.^{1, 4}, Цветкова А.В.¹, Баскаев К.К.¹, Басок Ю.Б.², Суббот А.М.³, Новиков И.А.³, Грядунова А.А.^{4, 5}, Каралкин П.А.⁴, Миронов В.А.^{4, 5}, Ярыгин К.Н.¹

- ¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва
- ² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
- ³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва
- 4 Лаборатория биотехнологических исследований «ЗД Биопринтинг Солюшенс», Москва
- ⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Одним из наиболее перспективных подходов в тканевой инженерии суставного хряща является применение методов трехмерного биопринтинга, позволяющих эффективно доставлять в область повреждения большие количества клеточного материала. Разрабатываемая нами технология биопечати использует в качестве «чернил» клеточные сфероиды, представляющие собой тканеинженерные конструкции на основе агрегатов хондропрогениторных клеток. Целью настоящего исследования было сравнение способности к хондрогенной дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток (МСК) человека различного происхождения в условиях трехмерного культивирования, а также оценке их применимости в биопринтинге хрящевой ткани.

Источниками культур МСК послужили пульпа молочного зуба, Вартонов студень (строма) пуповины и подкожная жировая клетчатка. Анализ уровня экспрессии поверхностных маркеров, проведенный методом проточной цитофлуориметрии, показал, что МСК из всех источников обладали фенотипом, характерным для мультипотентных мезенхимальных клеток.

Оценку хондрогенной дифференцировки клеток проводили в микросферах, полученных путем осаждения 250 тыс. клеток в 96-луночных планшетах с коническим дном. Спустя 2 недели культивирования в среде, содержащей ТGF-β, наибольшее накопление кислых гликозаминогликанов, характерных для межклеточного вещества хрящевой ткани, обнаруживалось в культурах МСК пульпы зуба. Продукция коллагена II типа наиболее явно наблюдалась в микросферах из МСК пуповины.

Сфероиды, предназначенные к использованию в качестве «чернил» для биопринтинга, получали путем агрегации 8 тыс. клеток в низкоадгезивных 96-луночных планшетах. Жизнеспособность клеток в их составе при продолжительном культивировании оценивали колориметрическими тестами. Миграционную активность клеток исследовали в серии экспериментов по слиянию сфероидов.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что пульпа молочного зуба, как и Вартонов студень пуповины, являются доступными источниками хондропрогениторных клеток, которые могут быть использованы для восстановления дефектов суставного хряща *in situ* методами биопечати.

ОПОСРЕДОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РЕЛЬЕФНОГО КАЛЬЦИЙФОСФАТНОГО ПОКРЫТИЯ НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ММСК IN VITRO

Литвинова Л.С.¹, Юрова К.А.¹, Шуплецова В.В.¹, Хазиахматова О.Г.¹, Мелащенко Е.С.¹, Малащенко В.В.¹, Шунькин Е.О.¹, Шаркеев Ю.П.^{2, 3}, Комарова Е.Г.³, Седельникова М.Б.³, Хлусов И.А.^{1, 4}

- 1 Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград
- 2 Томский политехнический университет, Томск
- ³ Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск
- 4 Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Актуальность

Физико-химические свойства поверхности искусственного трехмерного матрикса непосредственно влияют на остеогенную дифференцировку мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) (МсСаfferty М.М., 2014), но сигнальные пути, участвующие в реализации этого процесса, изучены недостаточно. Целью настоящего исследования явилось исследование влияния топографии искусственного трехмерного матрикса на экспрессию генов остеодифференцировки в культуре ММСК в условиях дистантного взаимодействия *in vitro*.

Материалы и методы

В эксперименте *in vitro* применяли 3D-матриксы ($12\times12\times1$ мм³) из коммерчески чистого титана, несущие рельефное двустороннее кальцийфосфатное (КФ) покрытие с индексом шероховатости Ra = 2,2–3,0 мкм (модель физиологической репарации кости) и Ra = 3,1–4,5 мкм (модель патологической репарации кости). ММСК выделяли из липоаспирата человека (Разрешение ЛЭК № 7 от 09.12.2015 БФУ им. И. Канта). Влияние КФ-покрытий на экспрессию генов остеодифференцировки ММСК оценивали в условиях дистантного взаимодействия клеток с искусственным трехмерным матриксом с использованием разработанной модели крепления искусственного 3D-матрикса к стенке лунки 12-луночного планшета при 37 °С, влажности 100% в атмосфере 5% $\rm CO_2$ в течение 14 суток в стандартной культуральной среде DMEM/F12. Исследование уровня относительной экспрессии генов (ALP, BMP6, SMURF1) осуществляли методом ПЦР. Данные анализировали с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Результаты

Рельеф 3D-матрикса, имитирующего модель физиологической репарации, оказывал индуцирующее влияние на относительную экспрессию генов остеодифференцировки (ALP, BMP6, SMURF1), что свидетельствует о мягкой эпигеномной активности рельефа кальцийфосфатной поверхности в отношении остеодифференцировки. В модели патологической репарации кости уровень относительной экспрессии исследуемых генов был сопоставим с уровнем контрольных значений, полученных при культивировании ММСК без добавления 3D-матриксов.

Выводы

Активацию генов, ассоциированных с дифференцировкой ММСК в остеогенном направлении, способны индуцировать 3D-матриксы с индексом шероховатости поверхности (Ra = 2,3–3,0 мкм), имитирующим физиологическую регенерацию минерального вещества костной ткани. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10031).

СПОСОБНОСТЬ ХОНДРОЦИТОВ ИНТАКТНОГО ХРЯЩА КОЛЕННОГО СУСТАВА БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ К ФОРМИРОВАНИЮ ТКАНЕВЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ В 3D-КУЛЬТУРЕ

Щелкунова Е.И., Воропаева А.А., Гуражев М.Б., Русова Т.В., Баитов В.С.

ФГБУ «Новосибирский научно исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск

При первичном эндопротезировании коленного сустава частота встречаемости костного дефекта составляет от 25 до 31%, поэтому проблема выбора материала и способа пластики костного дефекта является актуальной и не решена до сих пор. Метод аутопластики при первичном эндопротезировании коленного сустава является наиболее популярным. Преимущество этого метода заключается в технической простоте и максимальном сохранении костной ткани метаэпифиза, что очень важно при первичном эндопротезировании коленного сустава. Но все же в этом методе есть существенные недостатки: ограниченное количество аутокости, необходимость в дополнительной фиксации трансплантата аутокости.

Цель: изучение свойств хондроцитов интактного суставного хряща пациентов, больных гонартрозом, как потенциального источника клеток и их способностей к формированию и функционированию тканевых трансплантатов в трехмерной культуре для аутологичного пластического замещения дефектов костной и хрящевой тканей контрлатерального коленного сустава. Исследование направлено на изучение возможности сохранения и дальнейшего применения собственных клеток гиалинового хряща пациента.

Интактный хрящ был получен у трех пациентов в возрасте 60–65 лет, которым был поставлен диагноз «посттравматический гонартроз» и показано первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава. Забор биологичекого материала осуществлялся с информированного согласия пациентов.

Изолирование хондроцитов интактного хряща производили в 1% растворе коллагеназы II типа (Gibco) на термошейкере при 37 °C в течение 8 часов. Изолированные клетки пропускали через нейлоновый фильтр (Nilon) и дважды отмывали PBS (Gibco). Клетки культивировали в течение 10 суток в культуральных флаконах (TPP) в культуральной среде DMEM\F12 (Gibco) с 15% FBS (Gibco). Клетки обрабатывали трипсином (Биолот, Санкт-Петербург) и осаждали центрифугированием в количестве 2 млн. Полученные клеточные агрегаты не ресуспензировали. Агрегаты культивировали в центрифужных пробирках с коническим дном (TPP). Через 15 суток показано формирование плотных клеточных агрегатов.

Известно, что хондроциты, культивируемые в монослое, имеют тенденцию терять способность образовывать матрикс и вырабатывают преимущественно коллаген I типа. Ведение клеток в 3D-культуре способствует поддержанию дифференцированного фенотипа хондроцитов в 3D-культуре.

ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНЫХ ГРАФТОВ, ОБРАБОТАННЫХ МЕТОДОМ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ОЧИСТКИ И СТЕРИЛИЗОВАННЫХ РАДИАЦИЕЙ, В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO

Воробьев К.А., Лабутин Д.А., Анисимова Л.И., Божкова С.А.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

При изготовлении аллоимплантатов из костных тканей применяются разные способы очистки и стерилизации, которые оказывают разное влияние на их биологические свойства.

Цель исследования: оценить особенности остеоинтеграции и ремоделирования при замещении дефектов большеберцовой кости у кроликов губчатыми костными графтами, заготовленными методом многоэтапной циклической очистки и стерилизованными радиацией, в сравнении с костными графтами после температурной стерилизации.

Материал и методы

24 кроликам породы шиншилла формировали полостной дефект в области проксимального метаэпифиза большеберцовой кости d=8 мм и h=8 мм. Были сформированы 2 группы: опытная (n=12) – многоэтапная циклическая отмывка в стерильной воде, лиофилизирован и стерилизован ионизирующим излучением дозой 25 кГр; контрольная (n=12) – заготовка материалов была выполнена методом тепловой стерилизации. Для статистической обработки данных применяли пакет прикладной статистики Stattistica 6,0 (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Резорбция имплантата регистрировалась к 21-м суткам в обеих группах. В контрольной группе на 7-е сутки в зоне имплантации определялась выраженная воспалительная реакция, сохранявшаяся до 90-х суток эксперимента. Кроме того, на 21-е сутки определялась сформированная фиброзная капсула вокруг зоны дефекта, отсутствующая в опытной группе. По данным морфометрии области дефекта, фракция костного участка в контрольной группе к 21-м суткам была в 1,5 раза больше (p > 0,05). Однако уже к 45-м суткам достоверной разницы обнаружено не было. К 90-м суткам в опытной и контрольной группах наблюдается тенденция к снижению степени образования новой кости до $37,9 \pm 3,4$ и $40,9 \pm 4,5\%$ (p > 0,05) соответственно. Средняя толщина трабекул (Тb.Th) достигала максимального значения к 21-м суткам в контрольной группе, в опытной группе этот показатель достигал максимума к 45-м суткам. Расстояние между трабекулами (Тb.Sp) в обеих группах увеличивалось весь срок наблюдения, что подтверждает описательную морфологию восстановления костной ткани как органа. На 90-е сутки эксперимента состоялось полное восстановление кости как органа вне зависимости от метода заготовки.

Заключение

Разработанный способ многоэтапной циклической отмывки и стерилизации радиацией позволяет получить костнопластический материал, сопоставимый по свойствам с материалом, заготовленным методом температурной стерилизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА В ИШЕМИЧЕСКИ ПОВРЕЖДЕННОМ МИОКАРДЕ

Лебедева А.И.1, Муслимов С.А.1, Вагапова В.Ш.2, Афанасьев С.А.3, Попов С.В.3

- 1 ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа
- ² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

³ НИМЦ «НИИ кардиологии», Томск

Изучение кардиомиопротекторного механизма в ишемически поврежденном миокарде позволяет обосновать и оптимизировать стратегию его восстановления и нивелировать рубец. Аллогенный биоматериал (АБМ) применяется в различных областях медицины и является стимулятором регенерации тканей.

Целью работы явилось исследование стимуляции регенерации ишемически поврежденного миокарда с помощью AБM в эксперименте.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования были проведены на 100 крысах породы Вистар обоего пола массой 0,18–0,25 кг. Животным было проведено лигирование коронарной артерии. В I опытной группе одновременно со стенозированием сосуда интрамиокардиально вводили суспензию аллогенного биоматериала в количестве 12 мг, а во II опытной группе – 24 мг. В работе использовали гистологические, электронно-микроскопические, морфометрические и статистические методы. Индекс площади рубца (ИПР) сердец крыс измеряли на препаратах, окрашенных по Маллори, следующим образом: каждое сердце нарезали поперек на 5 секторов, на поперечных срезах отношение площади рубца к площади стенки левого желудочка умножали на 100%. Забор сердец для исследования проводили через 3, 7, 14, 30, 45, 90 суток.

Результаты

ИПР в контрольной группе составлял 26,65%, в I опытной группе -9,72% (р < 0,05), во II опытной группе – 1,1% (р << 0,0001). Во все сроки эксперимента в реактивной зоне миокарда в контрольной группе степень васкуляризации была меньше, чем в опытной. Суммарная площадь просвета капилляров в I опытной группе составляла 632.3 ± 106.6 мкм² (p < 0.5), а в контрольной 146 ± 97 мкм² (р < 0,003). Количество макрофагов CD68⁺ в контрольной группе статистически значимо превышало значения данных клеток в опытной группе в реактивной зоне миокарда в период наблюдения 3–14 суток (р < 0,003), что могло провоцировать разрушение окружающих тканей за счет провоспалительных цитокинов и расширять зону повреждения. В І опытной группе численность c-kit+-клеток превышала количество клеток в контрольной группе, особенно в начальные сроки эксперимента. Количество исследуемых клеток через 3 суток превосходило значения контрольной группы в 6,25 раза. GATA-4+-клетки обнаруживались в реактивной зоне миокарда и превосходили численность контрольной группы на всем протяжении эксперимента в 3 раза. Электронно-микроскопически зафиксированы кардиомиогенные клетки в различной степени дифференциации в перифокальных зонах. Так, после применения АБМ в ишемически поврежденном миокарде снижалась площадь рубца, усиливался васкулогенез, увеличивалось количество стволовых и прогениторных клеток.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧЕНИЯ КОЛОНИЕФОРМИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Антонова Л.В.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

Введение

Колониеформирующие эндотелиальные клетки (CFECs) благодаря своим уникальным свойствам являются перспективными кандидатами для использования в регенеративной медицине. Получение аутологичных CFECs затруднено из-за крайне низкого содержания их предшественников в периферической крови. Источник CFECs неизвестен. Если принять во внимание концепцию, что источником CFECs может являться сосудистая стенка, то ее механическое повреждение должно приводить к увеличению в крови циркулирующих предшественников и повышению вероятности выделения CFECs.

Поэтому целью работы стало изучение в сравнительном аспекте возможности получения колоний CFECs из периферической крови пациентов с ИБС до и после аортокоронарного шунтирования.

Методы

Кровь для исследования забирали у пациентов с ишемической болезнью сердца до, по завершении и через сутки после хирургической реваскуляризации миокарда (операции коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) (n = 2), КШ без ИК (n = 2), ангиографии со стентированием коронарных артерий (n = 2). Клетки мононуклеарной фракции периферической крови культивировали на коллагене и фибронектине в полной питательной среде EGM-2MV. Появление колоний CFECs регистрировали по специфической морфологии «булыжной мостовой», характерного фенотипа CD146+CD31+CD309+CD144+vWF+, способности поглощать Ac-LDL и связывать лектин, также формировать капилляроподобные структуры в Матригеле. Для этого использовали методы фазово-контрастной, флуоресцентной и конфокальной микроскопии, проточную цитометрию.

Результаты

CFECs получены из крови трех из шести пациентов, забранной непосредственно после операции, и лишь у одного пациента в другие временные точки. Выделенные культуры обладали специфической морфологией «булыжной мостовой», фенотипом зрелых эндотелиальных клеток CD146+CD31+CD309+CD144+vWF+, способностью связывать лектин и поглощать Ac-LDL, образовывать капилляроподобные структуры в Матригеле.

Заключение

Сразу после хирургической реваскуляризации возможность выделения из периферической крови CFECs повышается, что указывает на увеличение в крови циркулирующих предшественников. Изолированные CFECs обладали фенотипом зрелого эндотелия, что подтверждает гипотезу их возможного высвобождения из стенки поврежденного сосуда. Необходимо дальнейшее исследование для уточнения их способности к неоваскуляризации, (ре)эндотелизации и возможного использования в регенеративной медицине.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 17-75-20004 «Разработка физиологически обоснованной технологии изготовления персонифицированного тканеинженерного сосудистого имплантата малого диаметра in vitro в условиях имитации естественного кровотока с использованием клеточных технологий»).

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ИШЕМИЗИРОВАННОМ МИОКАРДЕ

Лебедева А.И.¹, Муслимов С.А.¹, Вагапова В.Ш.², Афанасьев С.А.³, Попов С.В.³

- 1 ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа
- ² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Уфа

³ НИМЦ «НИИ кардиологии», Томск

Изучение кардиопротекторных механизмов в ишемически поврежденной сердечной мышечной ткани позволяет обосновать и оптимизировать стратегию ее восстановления и нивелировать рубец. В модификациях заживления сердечной мышечной ткани существенную роль играет система цинкзависимых ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММР) и их ингибиторов (ТІМР).

Цель: определить уровни экспрессии MMP-9 и TIMP-2 после интрамиокардиального введения в ишемизированный миокард крыс децеллюляризированного аллогенного биоматериала (АБМ), разработанного в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ.

Материалы и методы

Использовали 100 крыс породы Вистар, которым осуществляли лигирование коронарной артерии. В опытной группе (n = 50) одновременно с коронароокклюзией вводили интрамиокардиально суспензию АБМ в количестве 12 мг (доза взята произвольно). Животных выводили из опыта путем инсуфляции летальной дозы паров эфира через 3, 7, 14, 30, 45 суток. Применяли общегистологические исследования: окраска гематоксилином и эозином, по Маллори; иммуногистохимические (MMP 9, TIMP 2); морфометрические: определение индекса площади рубца (ИПР), количество ММР-9⁺, ТІМР-2⁺-позитивных клеток; статистические.

Результаты

В опытной группе после имплантации АБМ значения ИПР по сравнению с контрольной группой были меньше в 2,74 раза (р < 0,05 - < 0,0001) к 45-м суткам. При сравнении контрольной и опытной групп между собой численность ММР9+-клеток в контрольной группе была выше (р < 0,001) по всем срокам наблюдения, что обуславливало манифестацию протеолитических процессов и расширение зоны поражения. Напротив, количество Timp-2+-клеток в опытной группе было выше, чем в контрольной группе (р < 0,0004), что могло оказывать гистопротекторный эффект в поврежденном миокарде. В связи с этим не отрицается роль кардиомиогенеза на фоне низкой фибробластической активности, индуцированной аллогенным биоматериалом.

Заключение

Продукты резорбции аллогенного биоматериала «Аллоплант» влияют на баланс металлопротеиназ и их ингибиторов в миокарде после ишемического повреждения. Этот эффект способен оказать значительное влияние на процессы ремоделирования миокарда и формирование рубца.

ПОЛУЧЕНИЕ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ЗАДНЕГО ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Островский Д.С.^{1, 4}, Казанцев А.Д.^{1, 3}, Комах Ю.А.¹, Малюгин Б.Э.¹, Борзенок С.А.^{1, 2}

- ¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва
- ² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
- ³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва ⁴ ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва

Актуальность

Исходом патологических состояний, связанных с дисфункцией клеток заднего эпителия роговицы (ЗЭР), является слепота, возникающая вследствие отека и наступления необратимой потери прозрачности роговицы. Клетки ЗЭР относятся к высокодифференцированным нейроэктодермальной природы, выстилают внутреннюю поверхность роговицы и выполняют ключевую, насосную функцию в регуляции гидратации и поддержании прозрачности роговицы. Единственным радикальным методом лечения патологий, связанных с дисфункцией клеток ЗЭР, является трансплантация аллогенного донорского материала. Методики трансплантации непрерывно совершенствуются в сторону тканесберегающих операций, однако хронический дефицит трупных роговиц человека служит ограничением для их широкого применения. Культивированные клетки ЗЭР, выделенные из кадаверных глаз человека, могут служить перспективным трансплантационным материалом для эффективного решения данной проблемы. Между тем на сегодня имеется ряд нерешенных проблем, а именно: эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток в культуре и задержка клеточного цикла в постмитотической фазе.

Материалы и методы

Получение трупного донорского материала проводилось с соблюдением этических правил на основе разрешительной документации. Для оценки степени жизнеспособности клеток ЗЭР применялась адреналиновая проба по С.А. Борзенку. Выделение и культивирование клеток ЗЭР осуществлялось по разработанному авторами ранее протоколу. На дне чашки предварительно формировалось биопокрытие из коллагена 1-го типа. Культивирование осуществлялось в течение 21 суток со сменой среды каждые 3 дня. Пассирование культуры проводилось с использованием раствора трипсина по достижении 80–90% конфлюэнтности. Контроль за ходом культивирования осуществлялся с помощью фазово-контрастной микроскопии. Фенотипирование проводилось на конфокальном микроскопе с определением уровней экспрессии специфических и неспецифических маркеров культивированных клеток ЗЭР в сравнении с нативными.

Результаты

Получена первичная культура клеток ЗЭР. Целевая конфлюэнтность (80–90%) достигалась на 5–7-е сутки культивирования. Клетки в культуре сохраняли свой фенотип вплоть до 4-го пассажа. Выявлен достоверно высокий уровень экспрессии специфических маркеров культивированных клеток ЗЭР, в ряде случаев признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Выводы

Фенотип культивированных клеток ЗЭР по уровню экспрессии специфических маркеров достоверно близок к фенотипу клеток ЗЭР нативного донорского материала.

Требуется дальнейший поиск методов снижения уровня эпителиально-мезенхимальной трансформации в первичной культуре клеток ЗЭР и более чувствительных методов их фенотипирования.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГУБЧАТЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ ДЛЯ ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ

Мусина Л.А., Муслимов С.А., Шангина О.Р., Корнилаева Г.Г., Соловьева Е.П., Карушин О.И., Корнилаева М.П., Гафаров И.З.

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

В ФГБУ «ВЦГПХ» Минздрава России разработаны и внедрены в офтальмохирургическую практику модифицированные соединительно-тканные аллотрансплантаты губчатых форм, которые изготавливаются из донорских фасций различной локализации и представляют собой тонкие пористые пластинки желтоватого цвета прямоугольной формы толщиной до 1 мм. Донорские ткани проходят несколько этапов многоступенчатого физико-химического процесса, в результате которого получается структурно-модифицированный биоматериал с заданными физическими и биологическими характеристиками. Губчатые аллотрансплантаты обладают выраженными сорбционными и упруго-эластическими свойствами, что позволяет использовать их для восстановления тканей с дренажной функцией. Так называемые спонч-дренажи успешно используются в операциях супрацилиарной канализации, для спонч-дренирования при различных формах глаукомы, а также для спонч-дренирования супрахориоидального пространства в заднем секторе глазного яблока при патологии зрительного нерва. Цель настоящего исследования – анализ морфологических изменений, происходящих в губчатых трансплантатах после проведенных операций у экспериментальных животных и у пациентов. Эксперимент с кортикостероидной глаукомой и последующей антиглаукоматозной операцией с использованием губчатого биоматериала был выполнен на 24 кроликах породы шиншилла. На 20 кроликах была воспроизведена модель экспериментального неврита зрительного нерва с введением в ретробульбарное пространство метилового спирта и проведением после этого дренирующей операции. Морфологически были исследованы 4 энуклеированных глазных яблока пациентов, имеющих в анамнезе антиглаукоматозную операцию с использованием губчатого аллотрансплантата (через 1, 3, 3,5 и 8 лет после операции), 1 энуклеированное глазное яблоко пациента, имеющего в анамнезе операцию дренирования заднего отдела глаза с использованием губчатого аллотрансплантата (через 1 год после операции), проведенную при неврите зрительного нерва. Энуклеации глазных яблок проводились по медицинским показаниям вследствие хронического увеита и угрозы симпатического воспаления парного глаза. Использовали гистологические, иммуногистохимические и электронно-микроскопические методы. Часто после стандартных антиглаукоматозных операций в дальнейшем возникает проблема рубцевания фильтрационной зоны глаза. Результаты наших исследований показали, что губчатые аллотрансплантаты после проведенных дренирующих операций вне зависимости от места положения в глазном яблоке не рассасываются, не рубцуются в тканях реципиента и длительно сохраняют первоначальное ячеистое строение. Стенки многих ячеек выстилаются удлиненными отростчатыми эндотелиальными клетками. Цитоплазма клеток иммуногистохимически дает положительную реакцию с антителами к VEGF (Vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов). Выстланные эндотелиоцитами стенки ячеек трансплантата образуют объемную структуру, похожую по строению на трабекулярную ткань. Она способствует улучшению дренажной функции глаза, что является необходимым условием для понижения внутриглазного давления при глаукоме. Также за счет прорастания в аллотрансплантат отдельных кровеносных сосудов и формирования коллатералей создаются условия для дополнительного питания оболочек глаза. Трабекулы биоматериала не смыкаются, способствуя активной длительной дренажной функции в глазном яблоке, что особенно важно для улучшения оттока внутриглазной жидкости не только при глаукоме, но и при различных видах офтальмопатологии, в том числе при неврите и атрофии зрительного нерва.

ФОРМИРОВАНИЕ 3D-КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЛИМБА КАДАВЕРНЫХ ГЛАЗ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

Хубецова М.Х.¹, Борзенок С.А.^{1, 2}

- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва
- ² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Актуальность

В многочисленных экспериментальных работах была показана нейропротекция ганглиозных клеток сетчатки 2D-культурой мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК). Однако известно, что для сохранения своих уникальных функций и секреторного потенциала стволовые клетки должны находиться в условиях специфического микроокружения — ниши. Известно, что одним из основных компонентов ниши является межклеточный матрикс.

Цель: изучить особенности формирования 3D-клеточно-инженерных конструкций мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) лимба.

Материалы и методы

Из кадаверных глаз человека (n = 8) выделялась зона лимба, содержащая наибольшее количество ММСК. Культивирование проводилось в среде: DMEM/F12 (1 : 1), L-глутамин, пенициллин, стрептомицин, амфотерицин В, HEPES, инсулин, дексаметазон, 10 об. % FBS при стандартных условиях (5% CO₂, 37 °C). Определение фенотипа клеток проводилось методом иммунофенотипирования с использованием набора маркеров к мембранным белкам CD105, CD90, CD44, CD14, CD10, CD13, CD73, CD19. 3D-сфероиды создавали с использованием агарозных планшетов (3D Petri Dishes, Microtissue, CША), посевная концентрация 256 000 клеток/190 мкл. Для иммуноцитохимического окрашивания подготовленные сфероиды инкубировали с первичными антителами к коллагену I типа (1 : 250) и коллагену V и VI типов (1 : 100), затем со вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромами Alexa Fluor488 и 594 (1 : 250). Результаты оценивали с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа Fluo View FV10i (Olympus, Япония).

Результаты

Технология создания сфероидов с использованием агарозных планшетов позволила получить в каждой лунке сфероиды из заданного количества клеток. Отмечалось постепенное уменьшение видимой площади клеточной массы сфероида, к концу 14-х суток наблюдалось формирование конструкций с гладкими контурами, средний размер которых составил $155,45 \pm 14,14$ мкм. Анализ данных иммуноцитохимического исследования показал накопление коллагена I, V, VI типов в ходе культивирования, что свидетельствовало о реконструкции ниши стволовых клеток, обеспечивающей поддержание и сохранение функций ММСК.

Выводы

Полученные 3D-клеточно-инженерные конструкции способствуют сохранению уникальных свойств ММСК лимба и могут быть использованы в лечении глаукомной оптической нейропатии.

ТЕХНИКА КОНСТРУИРОВАНИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ 3D-КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ КРОЛИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VITRO

Борзенок С.А., Горшков И.М., Хаценко Е.И., Герасимов М.Ю., Островский Д.С.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Введение

На сегодняшний день возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин необратимого снижения зрения у лиц старше 50 лет. При далеко зашедших стадиях ВМД традиционные способы лечения зачастую оказываются неэффективными. Одним из перспективных направлений лечения ВМД является трансплантация ретинального пигментного эпителия (РПЭ). Наиболее современной формой трансплантатов РПЭ являются 3D-сфероиды — конгломераты клеток, объединенных между собой межклеточными связями. Сфероиды имеют диаметр 100–700 мкм, быстро оседают в жидкости и, прикрепившись к плоской поверхности, распластываются и образуют клеточный монослой. На сегодняшний день кролики являются традиционной моделью для доклинических исследований в офтальмологии.

Цель: разработать протокол выделения кроличьего РПЭ с последующим конструированием 3D-сфероидов и технику их трансплантации в эксперименте.

Материалы и методы

1-й этап. Выделение кроличьего РПЭ с последующим культивированием и конструированием 3D-клеточных сфероидов.

После энуклеации глазных яблок у кролика породы шиншилла выделяли хориоидально-пигментный комплекс (ХПК), укладывали в чашку Петри и заливали 2 мл питательной среды, состоящей из DMEM/F12 – 88%, FBS – 10%, L-глутамина – 1% и 1% раствора антибиотиков. Смена питательной среды осуществлялась каждые 3 дня. По достижении конфлюэнтности клеток РПЭ остатки ХПК удалялись, чашка Петри однократно промывалась раствором Версена. Клетки РПЭ ферментативно дезагрегировали раствором 0,25% трипсина в течение 5 минут. Полученную суспензию клеток РПЭ переносили в центрифужную пробирку, центрифугировали (300 g, 5 мин, 37 °C). Далее для конструирования 3D-сфероидов суспензию клеток РПЭ переносили в агарозные планшеты в расчете 1000 клеток на 1 сфероид.

2-й этап. Трансплантация 3D-клеточных сфероидов РПЭ в эксперименте.

В качестве реципиента клеточных трансплантатов РПЭ использовался трупный глаз человека, не пригодный для использования в клинической практике. Ввиду наличия в строме роговицы помутнений, снижающих визуализацию глазного дна, в условиях операционного блока трепаном 8 мм выкраивалась роговица, удалялся хрусталик, к склере подшивался временный кератопротез. Далее выполнялась 27 Ga витрэктомия. Затем выполнялась ретинопунктура в 2 мм от макулярной зоны с височной стороны и под сетчатку при помощи инсулинового шприца и канюли 27 Ga вводились 3D-сфероиды РПЭ (80 штук), находящиеся в 0,05 мл раствора BSS. После трансплантации глаз фиксировался в 10% нейтральном формалине на 1 сутки. Затем выкраивался интересующий участок склеры с сосудистой оболочкой и полученный фрагмент ткани заливался в парафиновые блоки. Далее на микротоме выполнялись серийные срезы толщиной 5 мкм и окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Результаты

С помощью предложенной технологии конструирования 3D-сфероидов было получено 4 агарозных планшета, каждый из которых содержал 81 сфероид (всего 324 сфероида) диаметром 200 мкм. Состав питательной среды оказался оптимальным для культивирования клеток РПЭ. На исследуемых срезах микропрепаратов были обнаружены 3D-сфероиды РПЭ, плотно адгезированные к сосудистой оболочке в зоне оперативного вмешательства.

Заключение

Предложенная методика субретинальной трансплантации 3D-клеточных сфероидов РПЭ является перспективной и может быть использована для дальнейших экспериментальных исследований с целью внедрения в клиническую практику.

КОНСТРУИРОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ РОГОВИЦЫ НА ОСНОВЕ 3D-КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ И ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ: МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Борзенок С.А.¹, Сабурина И.Н.², Агапов И.И.³, Островский Д.С.^{1, 2}

- ¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва
- ² ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва
- ³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Цель работы: разработка методологических подходов к конструированию искусственной роговицы на основе культивируемых клеток трупной донорской роговицы в виде 3D-клеточных сфероидов и полимерных материалов.

Материалы и методы

Кератоциты были получены из фрагментов постмортальной стромы роговицы (n = 2). Выделенную ткань дезагрегировали в растворе коллагеназы II типа (10 нг/мл) в течение 20 минут при 37 °C. Полученную суспензию переносили в чашки Петри (d = 35 мм) с полной питательной средой, содержащей DMEM/F12 с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина (2 мМ), 1% смеси антибиотиков, культивировали при стандартных условиях (5% CO₂, 37 °C). 3D-сфероиды создавали, используя агарозные планшеты – посевная концентрация 256 000/190 мкл. Для анализа материала фиброина шелка были сформированы 2 опытные группы и 1 контрольная. В первую опытную группу вошел материал фиброин шелка (n = 4), культивируемый с суспензией клеток (50 000 клеток/мл), во вторую группу – материал (n = 4) с клеточными сфероидами (25 сфероидов на материал). Опытную группу составила суспензия клеток кератоцитов (50 000 клеток/мл), культивируемая на пластике (n = 4). Культивирование проводили в 12-луночном планшете. Оценку жизнеспособности клеток на материале производили спустя 7 суток культивирования методом ДНК-комет. Результаты оценивали, используя лазерный сканирующий микроскоп Olympus FV-10i.

Результаты

Через 12 часов культивирования как в контрольной, так и в опытных группах исследования наблюдалась адгезия клеток к поверхности исследуемого материала. Дальнейшее культивирование (7-е сутки) показало достижение полной конфлюэнтности в первой группе, во второй опытной группе отмечалось распластывание сфероидов с образованием клеточного монослоя. Методом ДНК-комет было показано отсутствие токсического воздействия фиброина шелка на клетки и клеточные сфероиды. При сравнении групп исследования было выявлено, что равномерное распределение клеток на поверхности фиброина шелка наблюдалось во второй группе исследования, включающей в себя 3D-клеточные сфероиды.

Выводы

Послойное культивирование 3D-клеточных сфероидов и фиброина шелка позволяет создать слоистую структуру, эквивалентную строме роговицы.

БИОМАТЕРИАЛЫ «АЛЛОПЛАНТ®» — ИНГИБИТОРЫ РУБЦЕВАНИЯ КОЖИ ПРИ ПЛАСТИКЕ ВЕК ПОСЛЕ ТРАВМ

Нураева А.Б., Мусина Л.А.

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

Травматические повреждения век обычно приводят к рубцовым деформациям, укорочению и рубцовым выворотам век. Поэтому устранение рубцовой ткани с восстановлением каркасных свойств и анатомического положения века после травм является одной из актуальных проблем в пластической офтальмохирургии. В ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ для таких операций успешно используется ряд соединительно-тканных аллотрансплантатов под маркой АЛЛОПЛАНТ® - «Аллоплант для пластики век», «Аллосухожильные нити» для фиксирующей пластики, диспергированная форма биоматериала «Стимулятор регенерации». Цель исследования – морфологический анализ состояния аллотрансплантатов, использованных для пластики век при устранении посттравматических дефектов и деформаций век в отдаленные сроки после операций. Исследования проводились стандартными гистологическими, иммуногистохимическими и электронно-микроскопическими методами. Биопсия была произведена у 13 пациентов с их информированного согласия в сроки 6 месяцев и от 1 до 5 лет при проведении повторных корригирующих операций. При анализе полученных результатов, в первую очередь, нужно отметить, что использованные соединительно-тканные аллотрансплантаты, несомненно, восполняют объемный дефект на месте резецированной в ходе операции рубцово измененной ткани век. Исследования показали, что подсаженные трансплантаты не отторгаются и замещаются без выраженной воспалительной реакции окружающих тканей. При этом регенеративные процессы в области операции проходят с признаками ингибирования грубого рубцевания новообразованных тканей. Аллотрансплантаты постепенно и относительно медленно замещаются структурно-функциональным регенератом («Аллоплант для пластики век» замещается в течение 2-4 лет). Выявлено, что соединительно-тканный регенерат на месте имплантированных трансплантатов формируется в результате восстановительных процессов, в которых главную регулирующую роль играют макрофаги. За счет продуктов экстракции и лизиса биоматериалов макрофагами происходит нормализация микроокружения клеток. Установлено, что биоматериалы «Аллоплант» при репаративной регенерации тканей стимулируют миграцию и дифференциацию так называемых макрофагов М1 системы активации, что приводит к полноценному фагоцитозу не только имплантированного аллогенного биоматериала, но и клеточного детрита в зоне регенерации, остатков рубцовой ткани реципиента, а также снижению антигенности в ране. Продукты биодеградации аллотрансплантатов ингибируют избыточную экспрессию профиброгенных клеточных факторов (трансформирующий фактор роста ТGF-β1, фактор роста фибробластов FGF-1), и за счет этого регулируя функциональную активность фибробластических клеток, тормозя процессы миграции избыточного количества их предшественников (vimentin+ клеток), ингибируют грубое рубцевание тканей. Выделяющиеся факторы роста при этом регулируют процессы пролиферации и дифференциации клеток (фибробластов, эндотелиоцитов и др.), синтез компонентов внеклеточного матрикса и их структурное оформление в виде волокнистых структур. Таким образом, аллогенные биоматериалы, восполняя объемные дефекты тканей, создаваемые во время корригирующих операций при устранении рубцовых деформаций, а также при пластике рубцовых выворотов век, стимулируют восстановительные резервы организма с индукцией клеточного иммунитета в виде привлечения макрофагов М1 системы активации. Это создает адекватные условия для дифференциации привлекаемых в зону трансплантации стволовых и коммитированных клеток и эффективного ингибирования рубцово-фиброзных изменений новообразованных тканей.

РЕГЕНЕРАЦИЯ РОГОВИЦЫ ГЛАЗА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДИСПЕРГИРОВАННОГО БИОМАТЕРИАЛА «АЛЛОПЛАНТ»®

Шакиров Р.Ф., Мусина Л.А., Кадыров Р.З.

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

В клинике ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» M3 России широко применяется трансплантационная технология в виде перилимбального обкалывания диспергированным биоматериалом «Аллоплант» для лечения пациентов с кератоконусом (дегенеративное заболевание глаз, при котором роговица истончается и принимает коническую форму). Основные патоморфологические признаки заболевания примерно аналогичны таковым при химическом ожоге роговицы. Смоделировать кератоконус у экспериментальных животных очень сложно, поэтому для определения механизма действия перилимбально введенного аллогенного биоматериала на восстановление роговицы глаза мы посчитали корректным использовать модель химического ожога роговицы. Цель исследования – выявление эффекта перилимбального введения диспергированного аллогенного биоматериала на регенерацию роговицы глаза кроликов после химического ожога. В качестве экспериментальной модели щелочного (2,5% p-р гидроксида натрия) ожога роговицы у кроликов применяли метод Obenberger J. (1975). Контроль составили 6 кроликов с ожогом роговицы. Опытным животным (15 кроликов) через 24 часа после ожога делали перилимбальное обкалывание мелко диспергированным биоматериалом «Аллоплант. Стимулятор регенерации», разведенным в физиологическом растворе. Глазные яблоки кроликов энуклеировали на 7, 14, 30, 90 и 180-е сутки после операции. Применяли гистологические и электронно-микроскопические методы. В контрольной группе воздействие щелочи на роговицу вызывало отек стромы роговицы с дезорганизацией и гомогенизацией коллагеновых волокон, а также полную деструкцию эпителиального слоя. Вследствие низкой пролиферативной активности эпителиальных клеток роговицы со стороны уцелевших тканей эпителизация по срокам затягивалась и была неравномерной. Выраженная воспалительная реакция к 30-м суткам приводила к грубому рубцеванию и помутнению роговицы. У опытных кроликов степень воспалительного процесса в пораженной зоне была менее выраженной. При использовании аллогенного биоматериала происходило расширение лимбальных сосудов и выход в ткани большого количества макрофагов. Темпы эпителизации раны и восстановления стромальной пластинки роговицы ускорялись. На 7-е сутки по периферии поврежденной зоны выявлялся однорядный или двурядный эпителий, активно пролиферирующий со стороны лимба глаза и наползающий на рану. Определялось уменьшение отека волокнистых пучков в строме и резкое уменьшение за счет этого толщины роговицы. Умеренная пролиферация фибробластов способствовала восстановлению структуры стромы роговицы. На 21–30-е сутки роговица кроликов опытной группы выглядела почти интактной, отличаясь лишь в отдельных участках неравномерной толщиной эпителия. Таким образом, перилимбальное введение диспергированного биоматериала «Аллоплант» стимулирует регенеративные процессы в патологически измененной роговице, ингибируя процесс грубого рубцевания тканей, и способствует восстановлению ее структурных элементов.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗРАБОТКИ КОНСЕРВАЦИОННОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ УЛЬТРАТОНКОГО ТРАНСПЛАНТАТА РОГОВИЦЫ

Тонаева Х.Д., Ахмедов А.К., Комах Ю.А., Малюгин Б.Э., Борзенок С.А.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

В настоящее время широкое распространение в мировой и отечественной практике получила селективная трансплантация роговицы, одним из видов которой является эндотелиальная. Предложено несколько модификаций эндотелиальной кератопластики, одна из которых — задняя автоматизированная послойная кератопластика (ЗАПК). Суть операции ЗАПК заключается в удалении десцеметовой мембраны со слоем пораженного эндотелия роговицы реципиента и замене выкроенным трансплантатом задних слоев донорской роговицы. При этом все этапы автоматизированного выкраивания заднего трансплантата роговицы проводятся исключительно в операционной, параллельно с манипуляциями на глазу пациента, что затягивает время проведения операции и нередко заканчивается перфорацией ультратонкого трансплантата и отменой операции.

Цель: разработка технологии предоперационной подготовки заднего послойного трансплантата роговицы на основе собственной рецептуры консервационной среды для номинальной дегидратации донорской роговицы и техники выкраивания ультратонкого лоскута (50–150 мкм, оптимально 125 мкм) оптимизированным методом одинарного прохода микрокератомом в условиях Глазного тканевого банка.

Материалы и методы

В эксперименте были использованы трупные донорские роговицы человека (n = 20), не востребованные для клинической трансплантации, правые роговицы (опытная группа) были законсервированы в экспериментальной среде (модификация среды Борзенка–Мороз), левые составили контрольную группу – в базисной среде Борзенка–Мороз. Для определения уровня гидратации стромы донорских роговиц на 0-е, 1–8-е сутки применяли метод аналитического взвешивания и микрометрии с помощью оптического когерентного томографа; морфофункциональное исследование жизнеспособности эндотелиальных клеток ультратонких трансплантатов роговицы проводили методом иммунофлуоресцентной микроскопии с использованием маркера «Live and dead».

Результаты

Измерение массы и толщины донорских роговиц показало дегидратацию и уменьшение на 9-12% в опытной группе на 1-е сутки консервации с постепенным увеличением и достижением номинальной величины (вес 0.195 ± 15 г, толщина 648 ± 35 мкм) к 3-м суткам, в контрольной группе гидратация наблюдалась с первых суток консервации. На 2-е сутки после одинарного прохода микрокератомом с головкой 550 мкм в опытной группе толщина трансплантата получена 133 ± 27 мкм, в контрольной -210 ± 35 мкм. Исследование морфофункциональной сохранности эндотелиальных клеток ультратонкого трансплантата выявило $6.9 \pm 1.9\%$ «мертвых» клеток в опытной группе, при этом в контрольной $-10.1 \pm 2.2\%$.

Вывод

Разработанная рецептура среды для консервационной подготовки к выкраиванию ультратонких трансплантатов способствует номинальной дегидратации донорской роговицы при относительно низкой потере жизнеспособности эндотелиальных клеток (пропись Борзенка—Тонаевой).

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПЕРЕД ЗАБОРОМ МЕТОДОМ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ

Борзенок С.А., Комах Ю.А., Хубецова М.Х., Герасимов М.Ю., Островский Д.С.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Введение

Для реконструкции эпителия роговицы при двусторонней лимбальной недостаточности изучается эффективность трансплантации аутологичного культивированного эпителия слизистой полости рта. Однако на результаты пересадок может повлиять гистотипия места биопсии (щека, губа). В представленной работе изучалась экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), маркеров ороговевания цитокератина 10 (СК10), зрелого эпителия цитокератина 13 (СК13) в поверхностных клетках слизистой, полученных с трех участков полости рта.

Материалы и методы

У пяти добровольцев одноразовыми стерильными зондами были произведены соскобы со слизистой щеки, губы и десны. Суспензии получали, встряхивая зонд в буфере (CellWASH, BD), которые затем разделяли на 4 равные части и осаждали при 200 g. Полученные образцы за исключением контролей окрашивали первичными антителами к СК10 (аb9026, 1:100), СК13 (ab92551, 1:20) и VEGF-A (ab1316, 1:50) в течение 30 минут. После отмывания в буфере все образцы окрашивали антителами Alexa Fluor® 488 (ab150113, ab150077) в разведении 1:2000 в течение 30 минут в темноте. После отмывания содержимое пробирок анализировали на проточном цитометре СуtoFLEX® (Вескта Coulter), используя единый протокол для каждого из доноров по каждому из антител с учетом флюоресценции контролей.

Результаты

Частота событий, регистрируемых как клетки, для соскобов со щеки, губы и десны составила в среднем 55,4; 28,7 и 23,1% соответственно. Число полученных клеток в соскобах с губы 11681,7 \pm 8107,6 (p = 0,0026) и десны 2922,3 \pm 2110,8 (p < 0,0001) достоверно отличалось по отношению к образцам со щеки (32790,8 \pm 9695,5 клеток). Число позитивных на СК10 клеток в соскобах составило в среднем 4,1% со щеки, 2,6% с губы и 4,3% с десны (p > 0,05). Число СК13-позитивных клеток достоверно отличалось у образцов с десны (8,1% p = 0,0089), в сравнении с образцами со щеки и губы (64,5 и 58,9% соответственно). Число VEGF-А позитивных клеток в соскобах со щеки, губы и десны в среднем составило 0,3; 0,9 и 2,9% соответственно (p > 0,05).

Обсуждение

Было обнаружено, что число клеток в соскобах, полученных из трех областей полости рта, значимо различалось, что подтверждает литературные данные о гистотипической гетерогенности слизистой. В то же время маркеры ороговевания эпителия и неоваскуляризации в соскобах со щеки, губы и десны имели слабую экспрессию и достоверно не различались. Был разработан протокол цитофлуориметрии, который может быть расширен на некоторое количество дополнительных параметров и окрасок и использоваться для оценки состояния места биопсии слизистой полости рта перед забором ткани на культивирование.

ВЛИЯНИЕ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДЫ ОТ КУЛЬТУРЫ МАНТИЙНЫХ ГЛИОЦИТОВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТРУЗОРА КРЫС С ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

Глоба В.Ю., Божок Г.А., Бондаренко Т.П., Легач Е.И.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков

Проблемы, связанные с повреждением мочевых путей на фоне инфравезикальной обструкции (ИВО), являются актуальными и требуют современных лечебных подходов. Восстановление сократительной активности мочевого пузыря (МП) может быть решено с помощью новых биотехнологий. Нейротрофины и ростовые факторы регулируют рост и дифференцировку нейронов, что является ценным для реиннервации МП, как правило, страдающего при данной патологии. Известно, что производные глии вырабатывают ряд подобных нейротрофических факторов [Напѕевоиt С. et al., 2012; Collazos-Castro J. et al., 2016]. Идея использования клеток может быть перспективной в восстановительной терапии МП.

Цель: изучить структурно-функциональные характеристики детрузора крыс с моделью ИВО после введения кондиционированной среды (КС) от культуры мантийных глиоцитов (МГ). В качестве сравнения использовались крысы с ИВО, которые получали лечение Кортексином, нейропептидным препаратом, получаемым из головного мозга животных.

ИВО моделировали на белых беспородных крысах-самках (6 месяцев) лигатурным методом. Культуру МГ получали из спинальных ганглиев неонатальных поросят. КС 15–20-х суток получали от культуры МГ, которые были посеяны в концентрации 5 × 10⁵ кл/мл. Лигатура удалялась через 1,5 месяца, и животным внутрибрюшинно вводили по 0,2 мл Кортексина, базовой среды культивирования и КС в течение 10 дней. Сократительную активность детрузора (САД) исследовали на изолированных полосках МП по методу Kullmann F.A. et al. (2014). Кроме того, оценивали относительную массу МП, толщину мышечной оболочки стенки МП на гистологических препаратах. Экспериментальные группы: 1 — введение Кортексина, 2 — введение базовой среды культивирования, 3 — введение кондиционированной среды от МГ, 4 — без лечения, 5 — интактный контроль.

Результаты исследования показали увеличение относительной массы МП на 50% в 1, 3, 4-й группах и на 75% во 2-й группе по сравнению с интактным контролем. Толщина мышечной оболочки стенки МП увеличилась во всех группах, кроме 3-й, в 1,3, 1,2 и 1,6 раза соответственно по сравнению с контрольной группой. Показатели 3-й группы были близки к контролю. Установлено снижение САД в 1, 2 и 4-й группах до 50, 90 и 60% от контроля. Интересно, что в 3-й группе наблюдалось увеличение САД на 45% по сравнению с контролем.

Результаты эксперимента свидетельствуют о возможности восстановления САД при введении КС от МГ за счет компенсаторных механизмов, напрямую не связанных с гипертрофией мышечной оболочки стенки МП и включающих реиннервацию МП под действием нейротропных факторов.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНИ ВЛАГАЛИЩА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ящук А.Г., Рахматуллина И.Р., Муфазалова Н.А., Мусин И.И., Зайнуллина Р.М., Мехтиева Э.Р.

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

Цель исследования – изучение влияния коллагенсодержащего препарата I типа на восстановление слизистой влагалища после ее механического повреждения скальпелем. Эксперимент проведен на 36 крысах линии Вистар. В контрольной группе животных изучали заживление раны под влиянием мази Левомеколь®. В опытной группе на 4-е и 8-е сутки рану обкалывали коллагенсодержащим препаратом I типа. Животных выводили из эксперимента на 7-е и 14-е сутки. У 2 крыс контрольной группы на месте нанесения раны на 7-е сутки новообразованный тонкий эпителиальный пласт был неровным, местами были видны остатки фибринозно-лейкоцитарного детрита. В подслизистой выявлялся отек межпучковых пространств и коллагеновых волокон собственной пластинки слизистой, расширение просвета кровеносных сосудов, скопление в них клеточных элементов крови преимущественно с краевым стоянием. Проницаемость сосудов была нарушена, вокруг них выявлялись обширные клеточные инфильтраты. Признаки воспаления выявлялись и в мышечной оболочке, а также на небольших участках вне зоны деструкции. У 3 крыс под эпителием определялась широкая полоса грануляционной ткани, пронизанной тонкостенными мелкокалиберными сосудами. Эпителиальный слой был более толстым, хотя и неровным. В эпителии отмечались признаки выраженного акантоза. На 14-е сутки эпителиальный слой на месте раны также был неровным. Под ним определялась зона грануляционной ткани с воспалительными инфильтратами, местами с формированием участков довольно плотной грубой рубцовой соединительной ткани. В опытной группе крыс после применения коллагенсодержащего препарата реакция окружающих тканей была неоднозначной. У большинства крыс рана на 7-е сутки эксперимента была покрыта однослойным регенерирующим эпителием. Интенсивность проявления воспалительных процессов у 2 крыс была несколько слабее по сравнению с контрольной группой. В подслизистой кровеносные сосуды хотя и были расширены, кровенаполнены, но отечные явления и степень клеточной инфильтрации окружающих тканей были слабо выраженными. У 3 крыс воспалительная реакция на препарат была более выраженной, почти как в контрольной группе. Коллагеновый препарат определялся в тканях в виде очагов тонковолокнистых элементов. Местами на 14-е сутки скопления биоматериала окружались довольно широкой соединительно-тканной капсулой и инфильтрировались клеточными элементами – макрофагами, лимфоцитами, фибробластами. Капсула была не очень плотной, местами даже довольно рыхлой и также инфильтрированной макрофагами, фибробластическими клетками. Эпителиальный слой утолщался, но имел акантозные изменения. Таким образом, применение коллагенсодержащего препарата I типа при механическом повреждении слизистой влагалища у экспериментальных крыс не приводит к полноценной регенерации тканей, но ускоряет скорость заживления и снижает степень воспалительной реакции в ране.

МЕЖУРОВНЕВЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ В СИСТЕМЕ «АЛЛОГЕННЫЙ БИОМАТЕРИАЛ — РЕЦИПИЕНТ»

Мулдашев Э.Р., Нигматуллин Р.Т., Галимова В.У., Шангина О.Р., Шарипов А.Р.

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

Исторически в России сформировались две модели тканевой трансплантации: И.А. Голяницкий (1917–1922 гг.) описал локальные репаративные процессы со стороны тканевого ложа и предложил термин «регенеративная хирургия», В.П. Филатов (1936–1954 гг.), изучая системные реакции организма на биоматериалы, предложил рабочую гипотезу биостимуляции и созданные им технологии тканевой терапии широко реализовал в клинической практике. Указанные концептуальные модели взаимодействия в системе «аллогенный биоматериал – реципиент» получили дальнейшее развитие, в том числе в трудах коллектива многопрофильного тканевого банка города Уфы (1975–1981 гг.), который в 1991 году стал базовой структурой ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ (Мулдашев Э.Р., 2014). За прошедшие сорок лет здесь разработаны и получили государственную регистрацию более ста видов структурно модифицированных биоматериалов Аллоплант. Основу лабораторной оснастки составляют системы селективной лучевой стерилизации и комплексы лазерного моделирования, созданные в рамках совместного проекта с Российским федеральным ядерным центром (г. Саров). Ежегодно по заявкам клиник практически всех регионов России лаборатория изготавливает биоматериалы на 30 тыс. операций для всех сфер современной регенеративной хирургии (Шангина О.Р., 2006–2017).

Накопленный нами экспериментальный и клинический материал позволил сформулировать ряд теоретических обобщений. Так, изготавливая биоматериалы с заданной фиброархитектоникой, механическими параметрами и гистохимическим составом, представляется возможным моделировать локальные процессы заместительной регенерации с формированием структурно и функционально адекватного регенерата (Нигматуллин Р.Т., 2003). С другой стороны, опыт экспериментальной трансплантации убедительно подтверждает: локальные процессы являют собой результат целого комплекса межуровневых корреляций при участии интегративных систем организма. В частности, нашими сотрудниками выявлены адаптивные нейрофизиологические изменения в сенсорных системах на фоне регенеративных вмешательств с применением биоматериалов (Шарипов А.Р., 2013—2017 гг.). При этом разработаны технологии психофизиологической коррекции в комплексной реабилитации больных после трансплантационных операций (программа для ЭВМ № 2015618669, патенты № 2533986, № 2481086). Также при пересадках биоматериалов Аллоплант показаны возможности мобилизации аутологичных прогениторных клеток, активации звеньев лимфатической системы (Курчатова Н.Н., 2005), коррекции отдельных видов эндокринопатий (Федоров С.В., 2006).

Таким образом, трансплантация биоматериалов — это не только инструмент локальной стимуляции репаративных процессов как технология регенеративной хирургии, но и фактор системного моделирующего взаимодействия на различных уровнях нервной, иммунной и эндокринной систем.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Лимарева Л.В., Волчков С.Е., Сустретов А.С., Богуш В.В.

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

Поиск методов совершенствования иммуносупрессивной терапии остается актуальной задачей современной трансплантологии. В последние годы большое внимание уделяется клеточным технологиям, в том числе применению мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) для снижения лекарственной иммуносупрессивной нагрузки у реципиентов. Первые результаты клинических испытаний ММСК при трансплантации солидных органов и костного мозга обнадеживают, однако до сих пор отсутствуют критерии, позволяющие прогнозировать эффективность применения клеток.

Целью исследования явилась оценка влияния ММСК на ФГА-индуцированную пролиферативную активность лимфоцитов периферической крови человека в условиях сокультивирования с учетом фенотипа HLA-DRB1.

Материалы и методы

ММСК из тканей пупочного канатика выделяли по стандартной методике с применением градиентного центрифугирования, адгезирующую фракцию клеток культивировали в полной среде αМЕМ в стандартных условиях, оценивали иммунофенотип, колониеобразующую функцию и дифференцировочные потенции, определяли фенотип HLA-DRB1. Для сокультивирования использовали конфлюэнтные культуры клеток 4–6-го пассажей, предварительно адгезированные к пластику в течение суток. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли на градиенте плотности фиколла из периферической крови пациентов из листа ожидания трансплантации почки с известным фенотипом HLA-DRB1, метили CFSE и сокультивировали в соотношении 10 : 1 с ММСК в присутствии 10% ФГА и без ФГА. После 3 суток сокультивирования МНК снимали путем легкого пипетирования в среде культивирования, дополнительно окрашивали панелью моноклональных антител CD14-PE/CD45-PC5 и анализировали на проточном цитофлюориметре. Рассчитывали митотическую активность лимфоцитов по формуле:

$$MA = (M1/M2 + M3 + ... + Mn + M1) \times 100\%$$

где M1 – процент клеток в пике непролиферирующих лимфоцитов; M2, ... Mn – процент лимфоцитов в пиках пролиферации.

Результаты

Анализ результатов показал, что ММСК, выделенные из тканей пупочного канатика разных доноров, оказывают различные эффекты на лимфоциты конкретного пациента, при этом лимфоциты разных реципиентов по-разному реагируют на одни и те же ММСК. Наибольшее подавление (p < 0.001) пролиферативной активности ($5.2 \pm 2.7\%$ в смешанной культуре против $20.6 \pm 3.4\%$ в культуре лимфоцитов) наблюдалось при отсутствии несовпадений по HLA-DRB1.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМИ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Рябов С.И.1, Смирнов В.А.2, Звягинцева М.А.1, Гринь А.А.2, Крылов В.В.2

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
 Минздрава России, Институт экспериментальной кардиологии, Москва
 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Восстановление функциональной активности после травмы спинного мозга – сложная и актуальная задача современной медицины, которую можно решить методами регенеративной медицины. Клеточная терапия – один из этих методов. Задачей исследования было использовать мононуклеарные клетки пуповинной крови человека для лечения тяжелого контузионного повреждения спинного мозга у животных и человека. Тяжелая контузионная травма спинного мозга на уровне Т9 была смоделирована у крыс методом «weight drop». Мононуклеарные клетки пуповинной крови человека вводились системно (внутривенно) или локально (в место повреждения) после спинальной травмы. Визуализация спинальной травмы проводилась анатомическими и гистологическими методами, магнитно-резонансной томографией. Оценка степени восстановления моторной функции задних конечностей включала «Рота-род»-тест, тесты «суживающаяся дорожка» и «открытое поле» с использованием ВВВ-шкалы. Тесты выполнялись еженедельно в течение 8 недель после травмы. Однократное введение 10 млн клеток в хвостовую вену на 1-й или 5-й день после травмы улучшало восстановление до уровня 7.6 ± 1.1 и 7.4 ± 0.4 балла BBB соответственно. Локальное введение 1 млн клеток в поврежденную область на 1-й день – 8,38 ± 0.34 балла. В группе «самовосстановления» уровень составил 4.9 ± 0.6 балла. Таким образом, терапевтический эффект от введения мононуклеарных клеток пуповинной крови составил 16–18% относительно полного восстановления двигательной активности.

В дальнейшем на базе НИИ СП было проведено рандомизированное неослепленное клиническое исследование применения мононуклеарных клеток пуповинной крови человека у пациентов с ушибами спинного мозга тяжелой степени и неврологическим дефицитом (ASIA A и B). В исследовании участвовало 20 пациентов (10 плацебо/10 клетки). Пациентам экспериментальной группы вводили по 300 миллионов клеток внутривенно 4 раза (один раз в неделю). В течение 1-го года наблюдения ни у одного пациента не зарегистрировано никаких побочных эффектов. Клеточная терапия существенно повышала уровень восстановления пациентов и улучшала исходы лечения по сравнению с самовосстановлением. Средний показатель прироста по шкале ASIA через 1 год составил 2,2 балла в экспериментальной группе и 0,9 в контрольной группе. Суммарный показатель двигательной активности верхних (UEMS) и нижних конечностей (LEMS) через 1 год составил 77 \pm 19 баллов в экспериментальной группе и 33 \pm 21,6 в контрольной группе. Самостоятельно передвигаться могли 78 и 30% пациентов соответственно. Клеточная терапия способствовала снижению уровня спастичности и восстановлению самостоятельного мочеиспускания у пациентов с исходным нарушением функции тазовых органов.

Таким образом, можно считать, что использование мононуклеарных клеток пуповинной крови человека является безопасным и эффективным методом клеточной терапии контузионных повреждений спинного мозга.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОК ТИМУСА СТАРЕЮЩИМ ЖИВОТНЫМ УВЕЛИЧИВАЕТ ИХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ. КАК ВЛИЯЕТ СЕЗОН РОЖДЕНИЯ НА МИНИМАЛЬНУЮ, СРЕДНЮЮ И МАКСИМАЛЬНУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Куликов А.В.¹, Архипова Л.В.¹, Гаврилюк В.Б.¹, Мндлян Е.Ю.¹, Руднев В.Р.¹, Куликова П.А.², Глазков А.А.², Куликов Д.А.²

ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики
 Российской академии наук», Пущино, Московская область
 ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Известно, что в процессе онтогенетического развития у всех млекопитающих, за исключением зимнеспящих, происходит необратимая возрастная атрофия тимуса. Также в литературе можно встретить точку зрения, рассматривающую инволюцию тимуса как важный фактор, управляющий старением и влияющий на продолжительность жизни. Из этого можно сделать предположение, что замедление инволюции тимуса, о которой пойдет речь в докладе, способствует увеличению продолжительности жизни. Кроме того, по результатам многочисленных эпидемиологических исследований известно, что люди, рожденные в осенне-зимний период, живут дольше, чем родившиеся в весенний период. Поскольку подобных работ на животных не проводилось, мы смоделировали на крысах ситуацию, зафиксированную в исследованиях на людях. Данный подход позволяет вычленить отдельные предикторы, ассоциированные со старением, что невозможно сделать в исследованиях на людях.

Уже в конце XIX века, несмотря на то что многие иммунологические закономерности были еще не открыты, возникла одна из ветвей экспериментальной трансплантологии: пересадка тканей в относительно иммунопривилегированные участки организма. В этом направлении работало много исследователей. До начала 80-х годов XX века в основном это были гистологи и морфологи. В своей работе мы использовали трансплантацию ткани тимуса от молодых животных стареющим особям в иммунопривилегированную переднюю камеру глаза. В работе использовали крыс, рожденных как в весенний, так и в осенне-зимний период.

У животных, родившихся весной и дополнительно получивших в 17–18-месячном возрасте молодые иммунокомпетентные клетки тимуса, средняя продолжительность жизни была больше по сравнению с интактными животными на 23,4%, минимальная – на 24,6%, а максимальная на – 28,9%. У крыс осенне-зимнего помета средняя продолжительность жизни была больше по сравнению с животными без трансплантации на 18,4%, минимальная – на 35%, а максимальная осталось неизменной.

У крыс осенне-зимнего помета средняя продолжительность жизни была больше по сравнению с животными помета весеннего на 24,8%, минимальная — на 14,3%, а максимальная — на 20,7%.

Разработан новый трансплантологический способ, позволяющий исследовать фундаментальные особенности старения организма и моделировать темп необратимой возрастной атрофии тимуса.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИТЭБ РАН № 007-00-94-18-00.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

Коротков С.В.^{1, 2}, Щерба А.Е.^{1, 2}, Ефимов Д.Ю.¹, Лебедь О.А.³, Юдина О.А.³, Штурич И.П.², Коритко А.А.¹, Примакова Е.А.¹, Пикиреня И.И.², Кривенко С.И.¹, Руммо О.О.^{1, 2}

- ¹ РНПЦ трансплантации органов и тканей, УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь
- ² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь
- ³ УЗ «Минское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Введение

Частота развития острого почечного повреждения (ОПП) при трансплантации печени (ТП) составляет 42–55%, при этом у 6,5–18% пациентов возникает необходимость проведения почечно-заместительной терапии. Согласно современным данным, отсроченное назначение такролимуса (Тас) способствует более раннему восстановлению почечной функции после операции.

В этой связи целью исследования явилось оценить эффективность и безопасность минимизации дозы такролимуса в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени путем замещения его иммунносупрессивного эффекта введением аллогенных мезенхимальных стволовых клеток.

Материалы и методы

Было проведено пилотное рандомизированное контролируемое исследование в 2 параллельных группах пациентов, у которых в послеоперационном периоде после ТП развилось ОПП. Основную группу (МСК) составили пациенты, которые получали инфузии МСК с 4-х по 14-е сутки после операции в суммарной дозе 4 млн клеток/кг (всего 4 инфузии – 2 млн клеток/кг, 1 млн клеток/кг, 0,5 млн клеток/кг, 0,5 млн клеток/кг) и редуцированную дозу Тас с концентрацией 0–3 нг/мл. Контрольную группу составили пациенты, получавшие стандартную иммуносупрессивную терапию. Протокольные биопсии печени выполнялись на 7-е и 14-е сутки после трансплантации.

Результаты

В группе МСК отмечалось более быстрое восстановление почечной функции. Так, на 14-е сутки после операции СКФ в основной группе исследования составила 53 ± 8 мл/мин, а в группе сравнения -25 ± 4 мл/мин (p = 0,015), уровень креатинина $-86 \pm 18,9$ и $126 \pm 34,9$ мкмоль/л (p = 0,01) соответственно. При этом концентрация Тас_{14} составила $0,9 \pm 0,64$ нг/мл в группе МСК и $4,1 \pm 2,03$ нг/мл в группе сравнения (p = 0,02). Частота и степень выраженности отторжения в группах исследования не отличались. Побочных явлений при использовании МСК не отмечалось.

Выводы

Полученные данные исследования показали, что введение мезенхимальных стволовых клеток в раннем периоде после трансплантации печени эффективно замещает иммуносупрессивный эффект такролимуса, способствует раннему восстановлению почечной функции и предотвращает развитие острого отторжения после трансплантации печени.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И СИСТЕМА КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

Плотников Е.Ю.^{1, 2}, Горюнов К.В.¹, Силачев Д.Н.^{1, 2}, Шпилюк М.А.¹, Зоров Д.Б.^{1, 2}, Сухих Г.Т.¹

Экспериментальные и клинические исследования мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) уже неоднократно доказали эффективность этих клеток в клеточной терапии самых разных заболеваний. Однако их широкое применение должно сопровождаться анализом их влияния на различные системы организма. В частности, имеются отдельные свидетельства взаимодействия ММСК с системой свертывания крови, вплоть до развития в экспериментальных исследованиях риска микротромбоэмболии.

Целью данного исследования было изучение влияния MMCK человека на параметры свертывания крови человека и анализ возможной корректировки этих эффектов.

Для анализа коагуляционного гемостаза использовали два независимых метода. Время формирования сгустка, время начала свертывания и скорость формирования тромба (альфа-угол) оценивали методом ротационной тромбоэластометрии (NATEM-тест). Вторым методом был тест тромбодинамики (ООО «ГемаКор»), симулирующий естественное свертывание крови при контакте с пластиной, покрытой тканевым фактором (тромбопластином). В этом тесте были проанализированы лаг-период, начальная и стационарная скорость образования сгустка, его плотность и размеры.

Эксперименты показали, что внесение в человеческую кровь ММСК приводит к ускорению формирования тромбинового сгустка и уменьшению периода инициации (лаг-период) свертывания. Кроме того, продемонстрирована прямая зависимость от количества внесенных в образец клеток. Интересно, что в случае тромбодинамики при добавлении ММСК наблюдалось спонтанное образование тромбов уже через 2 с после внесения клеток. Предварительная инкубация клеток с гепарином (5 Ед/мл) с последующей его отмывкой предотвращает спонтанное сворачивание крови при внесении в нее ММСК. Таким образом, предобработка клеток гепарином нивелирует прокоагуляционный потенциал ММСК.

Следует отметить, что несмотря на выявленное увеличение свертывания крови в экспериментах *in vitro*, в экспериментах *in vivo* на крысах мы не смогли показать увеличения риска возникновения тромбоэмболии. При внутривенном введении ММСК в концентрациях вплоть до 1×10^8 клеток/кг не было зафиксировано гибели животных и тромбоэмболизации тканей. Таким образом, нельзя напрямую интерпретировать данные тромбоэластометрии и тромбодинамики по увеличению свертывания крови при действии МММК *in vitro* как увеличивающие риск образования тромбов в клинических ситуациях. Однако влияние на систему коагуляционного гемостаза необходимо учитывать при использовании ММСК при патологиях, связанных с повышенной свертываемостью крови и потенциальным риском диссеминированного внтурисосудистого свертывания.

Работа поддержана грантом Президента РФ МД-2065.2018.4.

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва

² Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва

7. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ

ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ VS ПРАВА НА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНУЮ СОБСТВЕННОСТЬ: «ЗА» И «ПРОТИВ»

Никитина М.В.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Одним из основных показателей деятельности научных учреждений является публикационная активность, особенно в журналах, индексируемых в зарубежных наукометрических базах. Увеличение числа публикуемых в открытой печати материалов сопровождается резким снижением уровня изобретательского творчества авторов и патентной активности институтов.

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

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

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

АКТУАЛЬНОСТЬ МЕЖДУНАРОДНОГО ПАТЕНТОВАНИЯ ОБЪЕКТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Никитина М.В.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Сегодня, в период инновационной экономики, возрастает актуальность вопросов, связанных с правовой охраной интеллектуальной собственности, что особенно заметно в области медицинских изобретений, большинство из которых по праву относятся к высокотехнологичным, социально значимым.

Наибольший интерес в этой связи имеет патентование перспективных изобретений, относящихся к медицине, за рубежом.

Международное патентование традиционно востребовано для медицинских изобретений-продуктов, например лекарственных препаратов, объектов медицинской техники, имеющих большой коммерческий потенциал, который может быть реализован не только в России, но и в других странах. Причем в зависимости от числа стран, где предполагается разворачивать производство и/или реализовывать продукт, содержащий изобретение, выбирают стратегию патентования. Этот подход практически одинаков для изобретений-продуктов, относящихся к другим областям знаний, социальной сферы. Такое ведение дел необходимо для эффективной коммерциализации инновационных объектов, надежной их защиты, прежде всего от иностранных конкурентов.

Для медицинских изобретений, особенно относящихся к высокотехнологичным способам профилактики, диагностики и лечения заболеваний, важен и другой аспект, достигаемый при проведении международного патентования.

Процедура делопроизводства по международной заявке предполагает обязательную публикацию ее материалов в солидной официальной международной патентной базе. Причем это гарантированное предоставление общественности сведений об изобретении происходит уже на стадии поданной заявки и не зависит от результатов ее последующей экспертизы.

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России подана международная заявка в соответствии с договором РСТ, касающаяся матрикса для тканевой инженерии паренхиматозного органа.

Предполагается проведение международного патентования трех изобретений-продуктов, относящихся к экстракорпоральным и имплантируемым устройствам механической поддержки кровообращения.

МОДИФИКАЦИЯ СОСТАВА ДИАЛИЗИРУЮЩЕЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИПИЕНТАМ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Строков А.Г.^{1, 2}, Поз Я.Л.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Состав бикарбонатного диализата (замещающей жидкости), производимого аппаратом для гемодиализа (гемодиафильтрации), может быть изменен за счет изменения пропорции смешивания компонентов концентрата с водой; при этом в широких пределах удается регулировать содержание в диализате лишь ионов натрия и бикарбоната. Для более значимой модификации состава диализата требуется изменение кислотного компонента концентрата, подающегося в диализный аппарат. В практике нашего центра применяются следующие прописи концентрата.

- Калий. В то время как стандартный гемодиализ проводится с концентрацией K⁺ = 2,0 ммоль/л, при лечении пациентов с острым повреждением почек (ОПП) после кардиохирургических вмешательств или трансплантации сердца (ТС), которым сеансы часто проводятся ежедневно и имеют большую продолжительность, требуется увеличение K⁺ до 3–4 ммоль/л. Это касается и пациентов с сахарным диабетом.
- Глюкоза. Бикарбонатный концентрат в оптимальном варианте должен содержать глюкозу в физиологической концентрации для предотвращения ее выведения. При лечении больных с ОПП целесообразно увеличение концентрации глюкозы вдвое, у пациентов с сахарным диабетом возможна ее индивидуализация в пределах 5,5–11,0 ммоль/л.
- Кальций. За последние десятилетия отмечается тенденция к постоянному снижению стандартной концентрации Са⁺⁺ в диализате для профилактики внекостной кальцификации.
 При лечении ОПП, тем не менее, с целью обеспечения гемодинамической толерантности процедуры целесообразно увеличение Са⁺⁺ до 1,75 ммоль/л.
- Кислота. Влияние ацетатного иона, содержащегося в бикарбонатном диализате в концентрации 3,0-6,0 ммоль/л, может оказаться небезразличным для пациентов на программном гемодиализе, склонных к интрадиализной гипотензии, при ОПП после ТС, пересадки печени. Применение концентрата на основе соляной кислоты позволяет устранить влияние ацетатного иона и обеспечить лучшую переносимость лечения, что было подтверждено в наших первичных наблюдениях. Данный концентрат является логичной альтернативой стандартному в рутинной практике диализа. Как мы уже сообщали, использование концентрата на основе лимонной кислоты позволяло редуцировать антикоагуляцию, облегчало коррекцию кислотно-основного состояния, улучшало переносимость лечения. Однако высокая стоимость цитратного концентрата на сегодняшний день ограничивает его применение особыми категориями пациентов.

Таким образом, на сегодняшний день имеется ряд возможностей для модификации бикарбонатного диализата с целью индивидуализации заместительной терапии и повышения ее качества. В то же время внедрение в практику диализного центра широкого ассортимента концентратов требует значимых трудозатрат при их изготовлении и перемещении. Централизованная подача концентратов к диализным аппаратам устраняет логистические проблемы, но ограничивает выбор концентрата двумя-тремя прописями, что неприемлемо для центра, в котором проходят лечение пациенты, требующие прецизионного выбора состава диализных жидкостей.

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНВЕКЦИОННОГО ПОТОКА ПРИ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ ОНЛАЙН

Строков А.Г.^{1, 2}, Поз Я.Л.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Гемодиафильтрация онлайн (ГДФ) — методика, аккумулирующая все современные технологические достижения, считается «золотым стандартом» гемодиализной заместительной почечной терапии. Последние исследования показали, что конвекционный объем, достигнутый за сеанс, и соответственно, скорость фильтрационного потока являются ключевыми факторами, определяющими результаты лечения.

В представленном исследовании мы изучили, как индивидуальные особенности пациентов и способ управления скоростью фильтрации влияют на величину конвекционного потока.

В исследование были включены 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин в возрасте от 21 до 82 лет), находящихся на лечении программным гемодиализом. Сеансы ГДФ длительностью 4 часа проводились на аппаратах Fresenius 4008 и 5008 и гемодиафильтрах FX 60–80. В ходе лечения мы исследовали показатель «удельной скорости фильтрации» (УСФ), соотносящий величину фильтрационного потока (СФ, мл/мин) и актуальное трансмембранное давление (ТМД, мм рт. ст.).

Величина УСФ в своих максимальных значениях у различных пациентов колебалась в пределах 0,51–0,80. Была отмечена значимая корреляция УСФ с уровнем протеинемии (r = -0,62) и гемоглобина (r = -0,55), в то же время от уровня гликемии и общего холестерина величина УСФ не зависела. Из параметров процедуры на величину УСФ оказывала существенное влияние скорость кровотока (r = 0,70). Максимальные значения УСФ достигались в ранге величин ТМД 140–180, при ТМД >300 увеличение УСФ наблюдалось только при значимом увеличении скорости кровотока. При серийных наблюдениях была отмечена индивидуальная стабильность УСФ, колебания от сеанса к сеансу у конкретного пациента не превышали 10%. В ходе сеансов лечения отмечалось снижение УСФ, выраженность которого зависела от величины дегидратации пациента, очевидно, определяющей системную гемоконцентрацию. Применение автоматической системы регулировки СФ на основе измерения вязкости крови позволяло увеличить общий конвекционный объем на 12–18%, при этом УСФ не отмечалась ниже 0,4.

Достижение максимального конвекционного объема при ГДФ требует индивидуализации прескрипции лечения. Применение автоматической системы регулировки СФ на основе измерения вязкости крови позволяет добиться оптимальных результатов.

АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ LACTOBACILLUS SPP. В ОТНОШЕНИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ KLEBSIELLA SPP.

Рожкова И.В.¹, Бегунова А.В.¹, Васина Д.В.¹, Кубанова М.Х.³, Крупенио Т.В.³, Шарапченко С.О.³, Федорова Т.В.², Габриэлян Н.И.³

- ¹ ФГАНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности», Москва
- ² Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва ³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Во всем мире актуализируется проблема госпитальных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами. Вопросы предупреждения и лечения инфекционных осложнений, ассоциируемых с грамотрицательными бактериями рода *Klebsiella*, становятся достаточно распространенной темой публикаций авторитетных периодических изданий медицинского профиля. Множественная устойчивость к антибиотикам, в частности устойчивость к карбапенемам, повышает риск фатального исхода пациентов, инфицированных штаммами *Klebsiella spp*.

Цель данной работы – изучение антагонистического действия коллекционных штаммов молочнокислых лактобактерий в отношении антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella spp*.

Дизайн

В качестве объектов исследования выбраны коллекционные штаммы молочнокислых бактерий рода *Lactobacillus* и госпитальные штаммы *Klebsiella spp*. Антагонистическую активность молочнокислых бактерий в отношении штаммов *Klebsiella spp*. определяли методом совместного культивирования в MRS-среде при температуре 37 ± 1 °C в течение 48 часов.

Результаты и обсуждение

Выраженная антагонистическая активность в отношении штаммов Klebsiella spp. была обнаружена у 3 штаммов молочнокислых бактерий, идентифицированных по данным секвенирования как Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus reuteri и Lactobacillus acidophilus. Показано, что в первые сутки совместного культивирования штаммов Klebsiella spp. с L. acidophilus, L. rhamnosus и L. reuteri ингибирование роста исследованных госпитальных штаммов составляло 13–28, 36 и 60% соответственно; на вторые сутки – 57–91, 76–83 и до 72% соответственно. Анализ экзопротеома показал, что при сокультивировании штаммов Lactobacillus rhamnosus и Lactobacillus reuteri с Klebsiella spp. происходит индукция биосинтеза внеклеточных литических трансгликозилаз и эндопептидаз, разрушающих пептидогликан клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Также были обнаружены белки, предположительно вовлеченные в процессы адгезии лактобактерий, что предполагает возможность их участия в конкурентном ингибировании нежелательных взаимодействий клебсиелл с клеточными или иными рецепторами организма хозяина.

ТЕКУЩИЕ И ЭТАПНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ЭФФЕКТА ШТАММА BACILLUS SUBTILIS 534

Габриэлян Н.И.¹, Маланичева И.А.², Алферова В.А.², Рогожин Е.А.^{2, 3}, Демьянкова М.В.^{1, 2}, Драбкина И.В.¹, Крупенио Т.В.¹, Шарапченко С.О.¹, Коршун В.А.^{2, 3}, Ефременкова О.В.²

- ¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва ² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», Москва
- ³ ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва

Состояние вопроса

Распространение антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов требует разработки и внедрения в медицинскую практику наряду с новыми антибиотиками также иных антимикробных препаратов. К числу последних относятся пробиотики — лекарственные препараты, основу которых составляют живые микроорганизмы, способствующие нормализации микробиоты человека. Опубликованные к настоящему времени работы, в том числе результаты собственных исследований, свидетельствуют о положительных результатах применения отечественного пробиотического препарата Споробактерин при ведении пациентов с заболеваниями различного генеза.

Цель исследования — выделение и исследование природы и параметров антимикробной активности метаболических фракций, изолированных из штамма *Bacillus subtilis* 534 — основы пробиотического препарата Споробактерин.

Результаты и обсуждение

Согласно выполненному анализу полученных результатов, нами установлено, что штамм Bacillus subtilis 534 в условиях культивирования in vitro на питательной среде образует не менее 3 комплексных антибиотических соединений, эффективных в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе штаммов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, а также грибов. Помимо коллекционных тест-объектов была показана активность выделенных антибиотических фракций в отношении штаммов бактерий, полученных от пациентов. Так, выявлена антибактериальная активность в отношении штаммов Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, обладающих разным спектром антибиотикорезистентности. Особый интерес представляет выявленная активность в отношении клинических изолятов грибов Candida albicans, C. catenulata, C. glabrata, C. krusei, C. lusitaniae, C. parapsilosis, C. tropicalis, Cryptococcus neoformans, Trichosporon sp., в том числе устойчивых ко всем пяти исследуемым антимикотикам - медицинским препаратам, используемым в клинической практике. Полученные результаты дают основание оценивать штамм B. subtilis 534 как продуцент соединений с антибактериальной и противогрибковой активностью. Мы полагаем, что препарат Споробактерин можно рассматривать в качестве лекарственной формы, рекомендуемой для ведения пациентов группы риска.

ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРАЧАТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

Шевченко Н.А.¹, Ивашкина М.Г.¹, Стаханова Е.А.²

- ¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
- ² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Несмотря на развитие высокотехнологичных методов диагностики и лечения, определяющей фигурой в процессе врачевания остается человек, врач. Однако врачи как личности имеют определенные характерологические свойства и психологические особенности, которые формируются под влиянием различных социо-культурных составляющих, в том числе и под влиянием условий профессиональной деятельности. С другой стороны, выбор профессии происходит в соответствии с характерологическими особенностями личности, что также следует учитывать, анализируя свойства личности врача-профессионала.

Врачи разных специальностей, работающие в разных условиях, с больными различной степени тяжести и риска летального исхода либо инвалидизации, предположительно могут обладать различными особенностями личностных характеристик.

Целью исследования явилось определение личностных особенностей врачей, работающих в трансплантологической клинике с пациентами, страдающими тяжелыми хроническими заболеваниями в терминальной стадии и получающими трансплантологическую помощь либо заместительную почечную терапию.

Методы

Провели анонимное тестирование 20 врачей обоего пола в возрасте от 32 до 63 лет, стаж работы по специальности составил от 5,5 до 40 ($17 \pm 3,6$) лет. Среди них 10 врачей, работающих в клинических отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и 10 врачей-дерматовенерологов, работающих в различных учреждениях здравоохранения стационарного и амбулаторного звена.

Для определения свойств личности был применен деятельностный подход, представляющий собой комплекс эмпирических исследований, в рамках которых характеристики личности изучаются в различных формах предметной деятельности субъектов.

Использованы тест жизнестойкости (Maddi S., 1984 г.) в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой (2006 г.), тест «Смысложизненные ориентации» Д.А. Леонтьева (2000 г.), а также шкала экзистенции А. Лэнгле и К. Орглер (Langle-Orgler Existence Scale, Laengle A. and Orgler Chr., 1989 г.). Результаты анкетирования были внесены в электронные таблицы и обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS 11.

Результаты

Врачи, принявшие участие в исследовании, были разделены на две группы: основная была представлена врачами трансплантологической клиники, в группу сравнения вошли врачи-дерматовенерологи.

При сравнительном анализе личностных характеристик врачей, входящих в состав основной и контрольной групп, установлено отсутствие различий между врачами трансплантологической клиники и врачами-дерматовенерологами по результатам теста жизнестойкости и шкале экзистенции А. Лэнгле и К. Орглер. Выявлены существенные отличия в результатах тестирования по следующим трем шкалам методики «Смысложизненные ориентации».

1. «Процесс жизни» – показатель, отражающий восприятие процесса своей жизни как интересного, эмоционально насыщенного, наполненного смыслом, у врачей трансплантологи-

- ческой клиники был достоверно более высоким по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения (p < 0.05), что может характеризовать работающих в трансплантологической клинике специалистов как более удовлетворенных ходом своей жизни.
- 2. «Результативность жизни» показатель, отражающий удовлетворенность самореализацией, субъективную оценку пройденного участка жизни. Врачи основной группы имели достоверно более высокие результаты по сравнению с врачами группы сравнения (р < 0,05), что может охарактеризовать их как людей, более самореализованных и нашедших свое место в жизни.
- 3. «Локус контроля жизнь». У врачей трансплантологической клиники этот показатель был достоверно ниже по сравнению с врачами группы сравнения, что может характеризовать их как людей, менее уверенных в способности контролировать свою жизнь, свободно принимать решения и их воплощать.

Очевидно, выявленные различия можно объяснить тем, что особенностями работы специалистов в трансплантологической клинике является контакт с тяжелыми больными, с высоким риском летального исхода заболевания в достаточно краткосрочной временной перспективе. Однако предпринимаемое лечение (трансплантация жизненно важного органа) способно сохранить жизнь пациентам. Позитивные результаты своего труда эти доктора видят достаточно скоро, часто уже в первые дни после проведения операции.

Врачи-дерматовенерологи, составившие группу сравнения, работают с больными, которые находятся в состоянии легкой, реже средней степени тяжести и имеют ничтожно низкий риск развития летального исхода или инвалидизации. В то же время большая часть заболеваний у дерматологических больных имеет преимущественно хронический, рецидивирующий характер течения. Основной целью терапевтических мероприятий, предпринимаемых врачом-дерматологом, является облегчение состояния больного и скорейшее достижение ремиссии, но не полное излечение. Таким образом, несмотря на кажущуюся легкость состояния дерматологических больных, врачи, осуществляющие их лечение, редко видят законченность своей работы.

Заключение

Психологические особенности личности врача трансплантологической клиники характеризуются высокой степенью жизнестойкости и стрессоустойчивости. Врачи трансплантологической клиники в достаточной мере удовлетворены собственной жизнью и самореализованы; открыты и ориентированы на внешний мир, имеют достаточно большое количество жизненных планов и обладают высокой степенью эмпатии. При этом врачи трансплантологической клиники имеют очень высокий уровень самоконтроля и ответственности, а также высокую убежденность в собственных возможностях влиять на окружающие события. Однако у этих специалистов выявлены трудности с отграничением их личного пространства.

Врачей трансплантологической клиники можно охарактеризовать как специалистов, сумевших лучше реализовать свои возможности и более удовлетворенных своей жизнью, нежели врачи группы сравнения.

Проведенное исследование показало различия между двумя группами врачей по результатам только одного из трех проведенных тестов. Нельзя исключить, что при увеличении численности выборки, а также сравнительном анализе с врачами других групп могло быть выявлено большее количество характерологических различий, обусловленных характером выполняемой работы, что возможно при дальнейшем исследовании в этом направлении.

ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ НА БАЗЕ ДОНЕЦКОГО ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦЕНТРА

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

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Для преподавания трансплантологии на базе Донецкого трансплантационного центра создана профильная кафедра медицинского университета. С 1 сентября 2017 года в рамках специальности «Лечебное дело» в соответствии с рабочей программой дисциплины «трансплантология» нами начато проведение 72-часовых циклов занятий для студентов шестого курса. Обучение проводится с целью создания необходимых условий для широкого внедрения трансплантации органов в лечение терминальных стадий заболеваний. Задачами занятий являются умение сформулировать показания к трансплантации органов, показания к органному донорству, умение поставить предварительный диагноз осложнений после органной трансплантации. Практические занятия проводятся в течение семи дней. На аудиторную работу выделено 50 часов, на самостоятельную работу – 22 часа. Компетенции, формируемые в результате освоения трансплантологии, включают способность и готовность реализовывать этические и деонтологические принципы в профессиональной деятельности, готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов, способность к определению тактики ведения пациентов с различными нозологическими формами. Программа обучения состоит из семи тем: 1) отбор и подготовка трансплантационных реципиентов; 2) искусственные органы; 3) донорское обеспечение в трансплантологии; 4) технические аспекты трансплантации органов; 5) иммуносупрессия после трансплантации органов; 6) послеоперационное ведение трансплантационных реципиентов; 7) инфекционные заболевания при трансплантации органов. Учебно-методические указания, лекции и тесты для студентов размещены в информационно-образовательной среде с электронным доступом.

С учетом широкого перечня дисциплин и практик, необходимых для изучения трансплантологии, шестой курс является оптимальным этапом для освоения данного предмета. По данным анкетирования, все студенты положительно оценили введение и весь формат преподавания трансплантологии.

Для последипломной подготовки врачей всех специальностей на базе Центра организовано двухнедельное тематическое усовершенствование «Актуальные вопросы трансплантологии». Подготовка смежных специалистов крайне необходима для оптимизации междисциплинарного взаимодействия, от которого зависит эффективность отбора, подготовки, донорского, интра- и послеоперационного ведения трансплантационных реципиентов, включая формирование положительного общественного мнения о трансплантологии. Врачи-курсанты также оценили преподавание трансплантологии как важное нововведение, имеющее хорошие перспективы. Системный подход к организации преподавания трансплантологии отражает современные тенденции и позволяет в дальнейшем рассчитывать на увеличение трансплантационной активности и повышение доступности трансплантаций органов.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Микутин А.В., Пак Е.С.

Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону

Актуальность

Тенденция к росту числа больных с циррозами, терминальными формами почечной и сердечной недостаточности требует принятия решения в пользу радикального лечения пациентов, которым является трансплантация органов.

Цель работы: анализ первых результатов трансплантации органов, выполняемых в условиях областного учреждения здравоохранения Ростовской области.

Материалы и методы

С июля 2015-го по июнь 2018 года выполнено 84 пересадки органов: почка -55; печень -25 (в том числе сплит-трансплантация); сердце -4. Длительность ожидания почки составила $10,11\pm6,23$ месяца, печени $-9,78\pm5,42$ месяца, сердца $-2,72\pm0,33$ месяца. Средний возраст оперированных больных $42,18\pm13,07$ года. Мужчины -46 (54,76%), женщины -38 (45,24%). Показания к трансплантации печени: ПБЦ -8 (32,00%); болезнь Вильсона -3 (12,00%); ХАИ -5 (20,00%); вирусные гепатиты (HCV - ППД, УВО 100%, HBV + HDV - Энтекавир + Иммуноглобулин) -7 (28,00%); склерозирующий холангит 2 (8,00%). Показания к трансплантации почки: хронический гломерулонефрит -36 (65,85%); аномалия развития -7 (12,19%); поликистозная болезнь почек -3 (4,88%); СКВ -3 (4,88%); тубулоинтерстициальный нефрит -3 (4,88%); мультикистозная дисплазия -1 (2,44%); подагрическая нефропатия -1 (2,44%); лекарственный гломерулонефрит -1 (2,44%). Трансплантация сердца выполнена у 4 больных с дилатационной кардиомиопатией.

Результаты

Все операции прошли в штатном режиме. В послеоперационном периоде из 25 реципиентов печени у 7 возникли осложнения: тромбоз печеночных вен — 1; билиарные осложнения — 4; тромбоз общей печеночной артерии — 1. Повторно оперированы — 5. Из 55 реципиентов почки у 9 — отсроченная функция трансплантата (1 — канальцевый некроз — удаление трансплантата). Повторно оперированы — 3. У реципиентов сердца послеоперационных осложнений не было. Средние сроки пребывания в стационаре — 29,25 ± 9,12 суток. Ранняя послеоперационная летальность составила 1,19%. В числе осложнений и сопутствующих заболеваний, зарегистрированных от 1,5 до 6 месяцев после операции: аутоиммунный возврат — 3, лекарственно-индуцированная нефропатия — 4, артериальная гипертензия — 3, нарушение толерантности к глюкозе — 2, ожирение — 2, илео-феморальный тромбоз — 2, генерализация системного атеросклероза — 1, грибковый сепсис — 1, адено-карционома легкого — 1, острая форма вирусного гепатита А — 1. В настоящее время 77 пациентов находятся в удовлетворительном состоянии, из них 58 вернулись к труду, 5 — на этапе раннего послеоперационного периода, 14 — на этапе реабилитации. Показатель отдаленной летальности — 4,82%.

Выводы

Высокий процент осложнений и летальности, по нашему мнению, связан с началом освоения трансплантации печени и исходно тяжелым соматическим состоянием реципиентов. Для повышения качества трансплантологической помощи необходим мультидисциплинарный подход к каждому пациенту с индивидуальным подбором иммуносупрессивного протокола и тщательным мониторингом инфекционного статуса.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА С ИЗОЛИРОВАННЫМ КРОВОСНАБЖЕНИЕМ ПО СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ

Пинчук А.В., Анисимов Ю.А., Ходилина И.В., Кондрашкин А.С., Дмитриев И.В., Загородникова Н.В.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Введение

Пересадка поджелудочной железы (ТПЖ) — один из наиболее редких видов органной трансплантации. Это обусловлено не только очень высокими требованиями к донорскому органу, но иногда и его анатомическими особенностями. В подавляющем большинстве случаев ТПЖ проводится в виде трансплантации панкреатодуоденального комплекса (ПДК). Добавочная правая печеночная артерия (ДППА) в 10–20% случаев отходит от ствола верхней брыжеечной артерии (ВБА), которая считается ответственной за кровоснабжение головки, тела и дуоденальной культи ПДК. При таком варианте отхождения ДППА риск развития критической ишемии проксимальных отделов ПДК в послеоперационном периоде заставляет хирургов при проведении мульти-органного изъятия отказываться от поджелудочной железы в пользу печеночного трансплантата как имеющего приоритет для непосредственного спасения жизни реципиента.

Цель исследования: оценка адекватности кровоснабжения ПДК при его изолированном кровоснабжении по селезеночной артерии и возможности клинического применения этой хирургической методики.

Материалы и методы

С января 2012-го по апрель 2018 г. трансплантация поджелудочной железы была выполнена 26 пациентам. Медиана возраста составила 38 [34; 42] лет, ИМТ – 20 [19,4; 22,7]. В 21 (81%) случае на этапе предтрансплантационной обработки проводилась общепринятая артериальная реконструкция ПДК с использованием У-образного сосудистого донорского аллопротеза (бифуркация общей подвздошной или общей сонной артерий). У 7 (33,3%) пациентов в раннем послеоперационном периоде развился тотальный тромбоз ВБА трансплантата без клинически значимых проявлений и признаков ишемии донорского органа. В 5 (19%) случаях пересадка ПДК с изолированным кровоснабжением по селезеночной артерии была выполнена в рамках данного исследования осознанно.

Результаты

У реципиентов исследуемых групп (I, n = 7 – с тотальным тромбозом ВБА ПДК; II, n = 5 – с изолированным кровоснабжением ТПЖ по селезеночной артерии) в сравнении между собой, а также с пациентами контрольной группы (III, n = 14 – с обеими функционирующими артериями ПЖ) по результатам УЗ-исследования и ЭГДС не отмечено признаков ни панкреонекроза головки и тела ПДК, ни ишемии культи 12-перстной кишки. Кроме того, не отмечено достоверных различий медиан лабораторных показателей функции трансплантата: глюкоза 4,4–4,2–4,6 (p = 0,62), амилаза общая – 63–67–82 Ед/л (p = 0,72), амилаза панкреатическая – 23–39–41 Ед/л (p = 0,2), липаза – 17–42–24 Ед/л (p = 0,47), гликозилированный гемоглобин – 5,5–5,6–5,4% (p = 0,9), свободный инсулин – 17,7–17,8–9,7 мкМЕ/мл (p = 0,59), С-пептид – 2–3,1–1,7 нг/мл (p = 0,07) соответственно. Средние уровни гликемии в течение суток достоверно не различались и оставались в пределах нормальных значений у пациентов всех трех групп.

Кроме того, оценив и сравнив количественные показатели внутриорганного кровообращения методом КТ-перфузии, мы не выявили достоверных различий ни в сравнении этих 3 групп между собой, ни в сравнении исследуемых групп с результатами 3. Тана и соавторов.

Выводы

При трансплантации поджелудочной железы изолированное кровоснабжение по селезеночной артерии позволяет достигнуть достаточного кровоснабжения всего ПДК и является возможным в клинической практике. Данная хирургическая методика обоснована наличием развитой системы внутриорганных артериальных коллатералей между бассейнами селезеночной и верхней брыжеечной артерий. Использование данной хирургической техники упрощает техническое проведение трансплантации, позволяет расширить критерии изъятия поджелудочной железы и увеличить количество выполняемых операций.

ДУОДЕНАЛЬНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПО БЕСКУЛЬТЕВОЙ МЕТОДИКЕ

Пинчук А.В., Сторожев Р.В., Дмитриев И.В., Анисимов Ю.А., Кондрашкин А.С., Лоньшаков Д.В.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Актуальность

Пересадка поджелудочной железы (ТПЖ) с забрюшинной локализацией трансплантата и формированием междуоденального анастомоза (МДА) для отведения экзокринного секрета – метод, характеризующийся наибольшей физиологичностью, максимально широким спектром диагностических и лечебных возможностей для выявления и коррекции осложнений. Однако в стандартной хирургической модификации культя двенадцатиперстной кишки (ДПК) трансплантата является пассивным резервуаром панкреатического сока, который эвакуируется в просвет ЖКТ реципиента лишь по достижении определенного объема. Это замедляет репаративные процессы в области МДА и темпы восстановления моторики ЖКТ. Нами впервые предложена и выполнена ТПЖ с дуоденальным дренированием (ДД) экзокринного секрета по бескультевой методике – так называемая «button-technique».

Материал и методы

Двум пациенткам с основным заболеванием — сахарный диабет I типа, осложненный терминальной ХПН, 31 года (ИМТ — 19,6 кг/м²) и 26 лет (ИМТ — 20,3 кг/м²), были выполнены сочетанные трансплантации ПЖ и почки с ДД панкреатического сока. В обоих случаях донорами были мужчины, 28 и 30 лет, с констатированной смертью головного мозга (в первом случае вследствие ОНМК, во втором — тяжелой ЧМТ). Длительность холодовой ишемии панкреатодуоденального трансплантата (ПДТ) составила соответственно 11 и 9 часов. В обоих случаях для ДД с помощью циркулярного сшивающего аппарата диаметром 21 мм был сформирован МДА между нижней горизонтальной частью ДПК реципиента и участком стенки донорской ДПК с большим дуоденальным сосочком в центре (button-technique). Индукция базиликсимабом в первом и тимоглобулином — во втором случае. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия была одинаковой — такролимус (0,15 мг/кг × 2 раза в день), майфортик (720 мг × 2 раза в день), преднизолон (20 мг *per os* с постепенным снижением дозировки).

Результаты

В обоих случаях наблюдалась первичная функция органов: эугликемия с момента реперфузии ПДТ на фоне отмены инсулина, немедленная начальная функция почечного трансплантата, нормализация азотемии на 2-е и 5-е п/о сутки. Течение послеоперационного периода гладкое. Не отмечено развития осложнений, требующих хирургической коррекции. Показательно очень быстрое восстановление функции ЖКТ, совершенно не характерное для диабетической энтеропатии – как правило, ТПЖ осложняется длительным парезом, вяло реагирующим на медикаментозную стимуляцию моторики и прочие разгрузочные мероприятия. Выписка на 32-е и 49-е п/о сутки. Лабораторные данные: креатинин – 97 и 78 мкмоль/л, СКФ – 65 и 43 мл/мин, суточная протеинурия – 0,2 и 0,3 г, амилаза общая – 43 и 54 Ед/л, амилаза панкреатическая – 37 и 21 Ед/л, липаза – 33 и 15 Ед/л, глюкоза натощак – 5,6 и 8,0 ммоль/л, инсулин – 15,4 и 17,8 мкЕд/мл, гликозилированный гемоглобин – 6,7 и 5,3%, С-пептид – 3,67 и 2,92 нг/мл соответственно. Донор-специфические антитела отсутствовали.

Выводы

Дренирование панкреатического сока ПДТ в ДПК реципиента является наиболее физиологичной и предпочтительной техникой. Методика предоставляет самые широкие возможности при-

менения различных методов диагностики и коррекции хирургических осложнений, а также динамического мониторинга состояния трансплантата. Опыт выполненных нами ТПЖ по методике button-technique позволяет судить о сохранении всех преимуществ ДД при одновременной минимизации ДПК-обусловленных осложнений и снижении антигенной нагрузки за счет уменьшения объема высокоиммуногенной кишечной ткани. А немедленное отведение химически агрессивного панкреатического сока ПДТ от зоны анастомоза непосредственно в просвет ЖКТ способствует максимально раннему восстановлению его моторной функции.

АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ, РАНЕЕ ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Агафонов Е.Г.¹, Саитгареев Р.Ш.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цель исследования: анализ результатов у больных после аортокоронарного шунтирования (АКШ), ранее перенесших стентирование коронарных артерий (КА).

Материалы и методы исследования

Изучено 87 пациентов, перенесших АКШ, в анамнезе которых ранее перенесенное стентирование коронарных артерий. Из них 82 (94,3%) мужчины и 5 (5,7%) женщин, возраст $59,7 \pm 6,7$ года. В первой группе 73 (83,9%) больных, у которых возник рестеноз стентированных артерий, во второй – 14 (16,1%) пациентов, у которых стенты проходимы.

Результаты и обсуждение

В первой группе была выполнена операция АКШ в среднем через 2,8 года после стентирования КА, во второй группе – через 1,5 года. Во всех случаях реваскуляризация миокарда была эффективной. Благоприятное течение ИБС без проявления ишемии миокарда проявлялась в первой группе у 38 (52,4%), во второй – у пятерых (35,7%) пациентов. Рецидив ишемии или сохранения стенокардии напряжения меньшего класса были отмечены в первой группе у 35 (47,6%), во второй группе – у 9 (64,3%). У всех пациентов с рецидивом ишемии или сохранения стенокардии напряжения при выполнении первичной коронарографии выявлено мультифокальное поражение коронарных артерий.

У 9 (64,3%) пациентов второй группы с клинической и инструментальной картиной инфаркта миокарда выполнена коронарография, на которой выявлено стенотическое поражение КА. Из них 8 пациентам (88,9%) выполнена баллонная ангиопластика со стентированием и 1 (11,1%) баллонная ангиопластика без стентирования инфаркт-зависимой артерии. У 3 (21,4%) пациентов не было клинической картины, при плановой диспансеризации выявлены изменения на ЭКГ, в связи с чем проведена коронарография, на которой выявлено многососудистое стенотическое поражение коронарных артерий. Из них одному (33,3%) проведена баллонная ангиопластика, а двоим (66,7%) – баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий. В связи с сохранением ангинозных приступов и снижением толерантности к физическим нагрузкам всем пациентам в течение первого полугодия выполнено аортокоронарное шунтирование нестентированных КА. Два (14,3%) пациента в течение года после баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий чувствовали себя удовлетворительно, затем возобновилась клиника стенокардии напряжения. При повторной коронарографии диагностирован рестеноз двух из трех имплантированных стентов и прогрессирование коронарного атеросклероза. Летальность в первой группе составила 1,4%, а во второй – 7,1%.

Заключение

Увеличение частоты чрескожных коронарных вмешательств обусловило резкий рост числа пациентов, подвергающихся изолированному коронарному шунтированию после стентирования инфаркт-зависимой артерии. При стентировании инфаркт-зависимой артерии происходит неполная реваскуляризация миокарда, что в дальнейшем требует выполнения АКШ. Еще одна причина рецидива стенокардии у больных ИБС после стентирования инфаркт-зависимой артерии обусловлена как развитием рестенозов в стентированном сегменте, так и прогрессированием атеросклеротического процесса с формированием поражения *de novo* нативных коронарных артерий и прогрессированием стенозирующего коронарного атеросклероза, что в последующем требует выполнения АКШ.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХСН У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Саховский С.А., Изотов Д.А., Миронков Б.Л.

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

Цель: оценить динамику прогрессирования XCH у потенциальных реципиентов сердца с низкой ФИ ЛЖ ишемического генеза после выполнения эндоваскулярной реваскуляризации.

Материалы и методы

Представлены результаты наблюдения 18 пациентов с ИБС, осложненной ХСН III–IV ФК по NYHA, которым было выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство. Все пациенты — мужчины, возраст на момент выполнения ЧКВ составлял $57,4 \pm 1,5$ года (от 40 до 64 лет). Определяли продолжительность жизни и ЭхоКГ-параметры левого желудочка (ЛЖ) сердца.

Результаты

18 пациентам была выполнена ТС в различные сроки после ЧКВ по причине прогрессирования ХСН. Средний срок от выполнения чрескожного вмешательства до трансплантации сердца составил $33,6 \pm 7,4$ месяца (от 6 до 103 месяцев). После реваскуляризации было выявлено положительное ремоделирование ЛЖ в виде уменьшения КДО ЛЖ на 5% и роста ФИ в среднем на 3%. Функциональный статус пациентов улучшился, переносимость физических нагрузок увеличилась по критерию 6-минутного теста. Восьми пациентам ТС потребовалась в течение первого года после ЧКВ, еще 7 пациентам ТС была выполнена через 4—5 лет, еще троим пациентам ТС была выполнена в сроки более шести лет после ЧКВ. Непосредственно перед ТС КДО ЛЖ превышало значения, полученные в ближайшее время после ЧКВ, на 8%, а величина ФИ была ниже на $10,4 \pm 3,3\%$. Давление в ЛА значимо не изменялось.

Заключение

В ряде случаев при ИБС, осложненной ХСН, реваскуляризация миокарда путем ЧКВ не позволяет получить устойчивый позитивный эффект, однако позволяет дождаться выполнения ТС. При анализе сроков выполнения трансплантации определяется два пика. Первый наблюдается в течение 1 года после ЧКВ, вероятной причиной этого могла быть высокая степень истощения функционального резерва миокарда в момент выполнения ЧКВ. В более поздние сроки повышение степени ХСН может быть следствием прогрессирования ИБС.

ШЕСТИМЕСЯЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИБС МЕТОДОМ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА, ОБРАБОТАННЫХ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

Фомичев А.В., Чернявский А.М., Повещенко О.В., Карева Ю.Е., Минин С.М., Никитин Н.А.

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

После проведения ряда исследований эффекта применения клеток костномозгового происхождения с целью ангио- и васкулогенеза, которые продемонстрировали неоднозначные результаты, был начат поиск возможных вариантов повышения эффективности метода. Одним из направлений работы явилось использование различных факторов роста для обработки мононуклеарных клеток костного мозга. Множество экспериментальных работ посвящено использованию эритропоэтина для прекондиционирования мононуклеарных клеток костномозгового происхождения. Экспериментальные исследования показали, что применение эритропоэтина приводит к ограничению зоны инфаркта миокарда и степени апоптоза, способствует процессу неоангиогенеза.

Материалы и методы

Выполнена оценка полугодовых результатов имплантации клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, в лазерные каналы миокарда 40 пациентов с критическим поражением правой коронарной артерии. В качестве контроля выбраны 40 человек с диффузным и дистальным поражением коронарного русла, которым не выполнялось шунтирование правой коронарной артерии. Также при помощи проточной цитофлуометрии выполнялась оценка функциональных свойств и фенотипа имплантируемых клеток.

Результаты

При оценке ФК стенокардии (ССS) через 6 месяцев после операции выявлено значимое уменьшение выраженности стенокардии в обеих группах, более выраженное в основной группе. В отдаленном послеоперационном периоде в основной группе было отмечено более значимое уменьшение стойких дефектов перфузии (с 8,5 [3,5; 18,5] до 6,0% [2,5; 16,5] (p=0,008) по сравнению с контрольной группой (с 9,1 [5,6; 12,4] до 8,7% [5,3; 10,3]) (p=0,033). Предварительные результаты сцинтиграфии с MIBG демонстрируют значимое уменьшение дефектов иннервации через 6 месяцев после операции: с 15,4 [14,2; 16,3] до 11,7% [9,3; 13,2] (p=0,045). В контрольной группе выявлено недостоверное уменьшение ПДИ. По данным эхокардиографии отмечается тенденция к улучшению функциональных показателей левого желудочка, более значимая в основной группе пациентов: фракция выброса левого желудочка – с 54 [51, 58] исходно до 58 [57, 63] (p=0,041) через 6 месяцев, в контрольной группе — с 58 [52, 63] до 56 [52, 61] через 6 месяцев (p=0,041) через 12 месяцев также динамики нет. Показано, что обработка костномозговых клеток эритропоэтином способствует увеличению пула CD34+-клеток на разных стадиях дифференцировки, уменьшению количества клеток на ранней стадии апоптоза.

Выводы

Полученные данные подтверждают концепцию о том, что специальная подготовка аутологичных клеток костного мозга посредством обработки эритропоэтином повышает функциональные свойства клеточного продукта, а разработанная технология улучшает перфузию и функцию миокарда в зоне воздействия. По мере набора материала и оценки годовых результатов будут сделаны окончательные выводы об эффективности использования аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином в хирургии ИБС.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект 16-15-00057).

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДОНОРОВ ОРГАНОВ С СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Дулуб В.Г., Кузнецова Н.К., Журавель С.В.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

В последнее время происходит «старение» донорского пула г. Москвы (среди потенциальных и эффективных доноров преобладают пациенты старше 50 лет). Причиной смерти мозга (СМ) чаще всего является фатальное сосудистое повреждение головного мозга (разрыв аневризм артерий, цереброваскулярное заболевание, артерио-венозная мальформация).

Цель работы: выявить патофизиологические и морфологические особенности доноров органов с сосудистой патологией головного мозга и определить оптимальную тактику ведения.

Материалы и методы

За период 2015—2017 гг. в НИИ скорой помощи проведен 81 эффективный донор, из них 39 доноров с СМ в результате сосудистой патологии головного мозга. Проведено 5 коронароангиографий у пациентов с констатированной СМ.

Результаты

Пациенты с патологией артерий при жизни страдают гипертонией, ишемической болезнью сердца в ее многообразных проявлениях с наличием гипертрофированного (дилатированного) миокарда, «протекающих» клапанов сердца и гипертонического гемодинамического профиля. Появление крови в веществе и в пространствах мозга при жизни пациента вызывает выраженный ангиоспазм, что проявляется в значительной и устойчивой к терапии гипертензии и тахикардии. «Мозговой шторм» как попытка восстановить кровообращение в отечном и ишемизированном веществе головного мозга наблюдается в большинстве случаев СМ. Эти три фактора часто способствуют значительной ишемии миокарда вплоть до развития острого инфаркта, отека легких и потери донора. Ожирение — отрицательный фактор для донорства на фоне принудительной ИВЛ ателектазирования и пневмонии. 10% потенциальных доноров среднего возраста имеют выраженное ожирение.

На этапе эксплантации органов у доноров среднего возраста с сосудистой причиной СМ эффективно применяли ингаляционные анестетики (изофлюран или севофлюран). Это позволяло быстро и эффективно корригировать гипертензию и тахикардию, а также улучшить состояние и качество изъятых солидных органов.

Вывод

«Старение» донорского пула, преобладание фатальной сосудистой патологии у потенциальных доноров отражается на качестве донорских органов.

Использование ингаляционных анестетиков является необходимым компонентом ведения эффективных доноров.

КОРРЕКЦИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА ДОНОРА ОРГАНОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА

Лавринюк Р.П.¹, Карпицкий А.С.¹, Шестюк А.М.¹, Лавринюк Е.П.¹, Пикиреня И.И.²

- ¹ УЗ «Брестская областная больница», Брест, Республика Беларусь
- ² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

При смерти мозга (СМ) ишемия гипоталамуса и гипофиза приводит к нарушению гомеостаза и глубоким эндокринным расстройствам, включая гипергликемию, которая оказывает дополнительное повреждающее воздействие и способствует органной дисфункции. Исходя из механизмов, способствующих формированию гипергликемии при СМ, нами предложено изучить гликемический статус и оценить влияние комбинированного применения инсулина и бигуанида (метформина) на уровень гликемии потенциальных доноров (ПД) с СМ.

Цель: оценить уровень гликемии ПД с СМ и влияние комбинированного применения инсулина и метформина на гипергликемию при СМ.

Материалы и методы

В исследование включены 100 ПД с СМ, которых разделили на 2 группы, по 50 ПД. В каждой из двух групп ПД при кондиционировании органов проводилась инсулинотерапия моноинсулином. Дополнительно пациентам 2-й группы вводили метформин. Исследовался у ПД уровень глюкозы, С-пептида и доза в/венного моноинсулина сразу после констатации СМ и через 36 часов от начала применения метформина.

Результаты

Установлено, что у ПД при констатации СМ в обеих группах уровень глюкозы крови, С-пептида превышал показатели нормы. Доза в/венного моноинсулина статистически достоверно не отличалась в обеих группах. По истечении 36 часов от констатации СМ при проведении кондиционирования ПД в обеих группах происходило увеличение уровня глюкозы крови: в 1-й группе с 9,6 (8,2–10,3) до 15,8 (13,2–16,9) ммоль/л, во 2-й группе с 9,4 (8,7–10,4) до 10,9 (9,1–13,7) ммоль/л. Но «относительная нормогликемия» достигалась большими дозами в/венного инсулина у пациентов 1-й группы, не получающих метформина, в сравнении со 2-й группой пациентов, на 0,91 ед/кг/ч. Основываясь на данных, что С-пептид и инсулин у пациентов обеих групп вырабатывается выше нормы и соответствует непосредственной продукции инсулина в поджелудочной железе, а также с учетом полученных нами результатов, мы предположили, что гипергликемия у ПД при смерти мозга происходит за счет инсулинорезистентности. Применение комбинации моноинсулина и метформина во 2-й группе статистически значимо позволило уменьшить дозу экзогенного инсулина в сравнении с 1-й группой, у пациентов которой для коррекции гликемии применялся только моноинсулин на 0,1 ед/кг/ч (рок = 0,001, Mann—Whitney).

Выводы

Применение комбинации моноинсулина и метформина обладает выраженным антигипергликемическим эффектом, способствует улучшению компенсации углеводного обмена, что сопровождается статистически достоверным снижением гликемии у ПД при СМ. Требуется дальнейшее изучение гипергликемии при СМ с целью выявления достоверных механизмов и дальнейших методов коррекции.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАМЕТРА ОБОЛОЧКИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА КАК РАННИЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СМЕРТИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лавринюк Р.П.², Карпицкий А.С.², Пикиреня И.И.¹, Федорук А.М.³

- ¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь
- ² УЗ «Брестская областная больница», Брест, Республика Беларусь
- 3 УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Своевременная диагностика смерти мозга (СМ) у пациента с повреждением головного мозга позволяет своевременно выполнить эксплантацию органов для трансплантации, что определяет эффективность последующей трансплантации. Для более раннего выявления и контроля внутричеренной гипертензии (ВЧГ) как патогенетической причины СМ и последующей диагностики СМ у пациента с повреждением головного мозга нами предложено использовать, кроме общепринятых методов, ультразвуковое определение диаметра оболочки зрительного нерва (ДОЗН).

Цель исследования: оценить диагностическую ценность ультразвукового определения ДОЗН для контроля и выявления ВЧГ и СМ.

Материалы и методы

В данное исследование по критериям включения и исключения отобрано 90 пациентов, возраст которых составил от 18 до 65 лет (46,9 \pm 9,8), из них 58,5% — мужчины, 41,5% — женщины, которые находились в коме (уровень сознания колебался от 6 до 3 баллов по ШКГ) в учреждениях здравоохранения Брестской области. Обследуемых разделили на 2 группы. В 1-ю группу включили 45 пациентов, которые при переводе в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) имели клинические данные, соответствующие СМ (3 балла по ШКГ). Во 2-ю группу включили 45 пациентов, которые были переведены в отделение ОИТР в коме без признаков СМ (4—6 баллов по ШКГ).

Результаты и обсуждения

Всем пациентам проведено двустороннее трансорбитальное ультразвуковое определение ДОЗН с закрытой глазной щелью с использованием адгезивной полоски «Tegaderm» и геля. Исследование выполнялось аппаратами «SmartEcho128» с помощью 7–10 МГц линейного ультразвукового датчика, ДОЗН определяли на расстоянии 3–5 мм кзади от сетчатки глазного яблока. Исследования проводили дважды: 1-е – через 12 часов после поступления пациента в ОИТР, 2-е – после проведения первого консилиума по констатации СМ. При первом исследовании ДОЗН у пациентов 1-й группы составил $7,09 \pm 0,21$ мм, 2-й группы — $5,61 \pm 0,2$ мм. При втором исследовании: 1-я группа — $7,3 \pm 0,15$ мм, а 2-я группа — $7,2 \pm 0,11$ мм.

Заключение

Ультразвуковое определение ДОЗН может быть рассмотрено в качестве доступного, точного, неинвазивного инструментального скрининга для контроля и предварительного распознавания ВЧГ и СМ, сохраняя при этом безопасность для пациента. Его применение может использоваться вместе с другими дополнительными инструментальными методами для своевременной диагностики смерти мозга.

АНАЛИЗ ПУЛА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ И СЛУЧАЕВ ЗАБОРА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ТРУПОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ, ПОДВЕРГШИХСЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ В 2017 ГОДУ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Арефьев М.Л.

ГБУЗ МО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Люберецкое судебно-медицинское отделение, Люберцы, Московская область

Целью работы явился анализ пула потенциальных доноров на территории Московской области из числа трупов, поступивших на судебно-медицинское исследование, эффективности их использования, а также определение роли судебно-медицинской службы в трансплантационной координации.

Материалы и методы

Проведен анализ пула потенциальных доноров из числа лиц, погибших в 2017 году от различных травм, изучены заключения судебно-медицинской экспертизы в случаях забора внутренних органов у трупа.

Результаты

В 2017 году в Московской области было проведено 417 судебно-медицинских исследований трупов лиц с открытыми и закрытыми изолированными черепно-мозговыми травмами, полученными в результате транспортных травм, падения с высоты и несчастных случаев. Всего исследовано 328 трупов мужского пола и 89 – женского следующих возрастных групп: до 30 лет – 35 случаев (8,3%), от 31 года до 60 лет -212 (50,8%), от 61 и выше -170 (40,7%). Продолжительность пребывания в стационаре: первые сутки – 108 (25,8%), 2–7-е сутки – 173 (41,8%), свыше 7 суток – 136 (32,6%). Помимо этого, исследовано 76 случаев нетравматических кровоизлияний в мозг и под оболочки мозга, вызванных заболеваниями. Возраст доноров, погибших от нетравматического кровоизлияния в мозг, составил: до 30 лет -1 (1,3%), от 30 до 60 лет -34 (44,7%), свыше 60 лет – 41 (53,9%). Из общего числа трупов с изолированной черепно-мозговой травмой в 29 случаях проводился забор внутренних органов для трансплантации. В этой работе задействованы 15 судебно-медицинских отделений из 49 (30,6%). Отделения входят в состав 8 управлений координации деятельности медицинских и фармацевтических организаций Министерства здравоохранения Московской области из 15. Среди доноров преобладание мужчин (27, или 93%) над женщинами (2, или 7%). Возрастные категории: до 30 лет - 7 (24,1%), от 31 до 60 лет - 19 (65,5%), свыше 60 лет – 3 (10,4%). Из общего количества доноров 17 были с диагнозом «смерть мозга» (58,6%) и 12 асистолических доноров (41,4%). Мультиорганный забор органов проведен в 13 случаях (44,8%), в 15 случаях изымались почки (51,7%), 1 случай отказа от забора после визуального осмотра извлеченного органа.

Заключение

Проведенный в работе анализ позволяет судить о возможном пуле потенциальных доноров на территории Московской области, поступающих на судебно-медицинское исследование, и соотнести их с количеством проведенных заборов органов, что указывает на недостаточную эффективность их использования. Недостаточно активное участие лечебных учреждений управлений в трансплантологической координации посмертного органного донорства на территории Московской области коррелирует с участием судебно-медицинских экспертов в данной координации. При изучении медицинских документов и заключений экспертов не выявлено фактов выявления травматического повреждения органа и затруднения эксперта при даче ответов на вопросы следственных органов.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА: НОВЫЙ ЭТАП ОСМЫСЛЕНИЯ СМЕРТИ

Попова О.В.

Институт философии РАН, Москва

Развитие органного донорства и трансплантации в современном мире сопряжено с рядом этических проблем, в основании которых лежит общественная сенсибилизация, связанная с происхождением донорских органов и существующей практикой констатации смерти. В настоящее время этически релевантным оказывается не только новый этап осмысления легитимации практики органного донорства после смерти мозга и эксплантации органов на основании кардиореспираторных критериев, но и в целом исследование процесса социально-научного конструирования эпистемологических критериев смерти, их расширения и трансформации под воздействием экономического, социально-политического и культурного факторов.

Сложившаяся на протяжении десятилетий практика органного донорства от пациентов с диагнозом «смерть мозга» коррелирует со столь же длительной историей дискуссий об эквивалентности данного диагноза биологической смерти, возможности расширительного толкования смерти мозга (перехода от концепции смерти всего мозга к смерти ствола мозга и в наиболее либеральном варианте — смерти высших отделов мозга), о необратимости данного состояния в свете участившихся случаев ошибочной диагностики, появлением многообещающих заявлений о развитии технологий, направленных на регенерацию мозга.

Параллельно с этим в последние годы в западной биоэтике наблюдается не менее показательный процесс оценки валидности и конвенциональности критериев смерти относительно асистолических доноров. Вариабельность принятых в системах здравоохранения различных стран мира критериев необратимости состояния потенциального донора (речь прежде всего идет о так называемом контролируемом донорстве после остановки сердца – III категории доноров в соответствии с Маастрихтской классификацией), обусловленная концептуальными противоречиями вследствие смешения понятия необратимости состояния с решением не вмешиваться в процесс остановки сердца, зачастую рассматривается как неоднозначная в этическом отношении, как моральная фикция. Такого рода оценки характерны для получившей легализацию в некоторых странах программы донорства после эвтаназии, а также обоснования возможности эксплантации сердца у контролируемых доноров с использованием метода нормотермической перфузии, приводящей к обозначенной ниже парадоксальной этически сомнительной клинической практике, ставящей под сомнение незыблемое правило мертвого донора: «При нормотермической региональной перфузии мозговое кровообращение прерывается зажатием безымянной и сонной артерий для устранения теоретического восстановления активности мозга после реанимации».

Этико-аксиологическая оценка существующих форм органного донорства является профессиональной задачей медицинского и биоэтического сообществ, позволяющей провести дистинкции между практиками помощи пациентам и медицинскими практиками ассистированного убийства/самоубийства, и с другой стороны, способствовать осмыслению конвенционального характера научной истины, влияющего на принятие важнейших решений о жизни и смерти человека.

Публикация подготовлена при поддержке РНФ, грант № 17-18-01444.

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ И РЕЦИПИЕНТОВ В КОНТЕКСТЕ ИХ ИНФОРМИРОВАНИЯ

Шевченко С.Ю.

Институт философии РАН, Москва

Информирование конкретных пациентов и широкой общественности является признанным инструментом минимизации этико-правовых рисков в здравоохранении. Кроме того, динамика пула донорских органов как один из центральных элементов развития трансплантологии во многом зависит от решений, принимаемых потенциальными посмертными донорами и потенциальными реципиентами. Потенциальные доноры могут отказать в проведении посмертной эксплантации органов, с другой стороны, не все пациенты, которым показана пересадка органов, дают согласие на ее проведение. Соответственно, в информационных кампаниях должны приниматься во внимание способы принятия решений донорами и реципиентами, а также лежащие в их основе типы рациональности.

Согласно взглядам известного аналитического философа Дж. Остина, любое осознанное деяние, в том числе принятие решения, может предполагать: 1) намерение осуществить это деяние; 2) его обдумывание или взвешивание; 3) целеполагание, т. е. формирование представлений о положении дел, которое возникнет в результате совершения деяния. В отношении решений о возможности эксплантации органов на первый план выходит их этико-правовой аспект – возможность признать решение в качестве легитимного и морального основания для действия (или бездействия) работников системы здравоохранения. В этом ключе применимы скорее нормативные модели рациональности, исходящие из представлений о принимающем решение человеке как о свободном, разумном субъекте, склонном ко взвешиванию всех доступных аргументов. Согласно этой модели, достаточным условием для признания этико-правовой полноценности решения является его свободный (намеренный) и обдуманный (взвешенный) характер. При принятии решения о посмертной судьбе собственного тела, целеполагание, как правило, отсутствует и в любом случае, не влияет на этико-правовой статус решения. Соответственно, информирование должно быть направлено на доступ субъекта к данным, позволяющим рационально взвесить принимаемое решение.

Решение, принимаемое реципиентом о согласии на трансплантацию, должно быть оценено прежде всего с точки зрения его влияния на судьбу решающего субъекта. Оптимальным может быть признано такое решение, о котором субъект не будет сожалеть в будущем. В этой ситуации более важной для процесса информирования представляется дескриптивная модель рациональности, описывающая реальные механизмы принятия решений. Полезным инструментом такого описания служит концепция нарративной рациональности, в соответствии с которой, принимая решение, субъект не взвешивает аргументы, а выстраивает связный рассказ о событиях, которые может повлечь это решение. В этой связи информирование потенциальных реципиентов должно ориентироваться не на аргументацию, но на доступ к ряду пациентских историй, с героями которых он может себя соотнести.

Тезисы подготовлены при финансовой поддержке РНФ, грант № 17-18-01444.

МЕМОРИАЛИЗАЦИЯ ДОБРЫХ ДЕЛ КАК ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОНОРСКОГО РЕСУРСА

Михель Д.В.

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва

В рамках современных социо-гуманитарных исследований органного донорства в последнее время все большее внимание уделяется практике мемориализации добрых тел – увековечению памяти доноров со стороны тех, для кого это стало условием выживания (реципиенты) или профессиональной самореализации (врачи-трансплантологи). В США эта практика возникла в 1990-х в связи с ростом числа контактов между реципиентами органов и донорами или членами их семей, ставших возможными в связи с развитием Интернета. В России она только еще зарождается. В США мемориализация добрых дел включает в себя написание благодарственных писем от реципиентов семьям посмертных доноров, а также целый ряд других публичных мероприятий и ритуалов. Неправительственная научно-образовательная организация The United Network for Organ Sharing (UNOS), координирующая национальную сеть по приобретению и трансплантации донорских органов, создала в своей штаб-квартире в Ричмонде донорский мемориал, содержащий информацию об умерших донорах. Создание мемориала было продиктовано настойчивыми требованиями общественности – членами семей умерших доноров, а также представителями пациентского сообщества получателей органов. На базе штаб-квартиры UNOS в Биотехнологическом научно-исследовательском парке в Вирджинии каждые два года проводятся общенациональные памятные церемонии в честь умерших доноров. UNOS также спонсировала создание мемориального Интернет-сайта, содержащего информацию об умерших донорах. В России в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова с недавнего времени стали проводиться праздники с награждениями для доноров почки и печени, пожертвовавших свой орган родственникам. В этой инициативе нельзя не угадать стремление со стороны трансплантологов мемориализировать добрые дела, совершенные живыми донорами. Но, как показывает опыт Ричмонда, предстоит еще большая и самоотверженная работа по мемориализации добрых дел, совершенных с участием умерших доноров. Практика мемориализации добрых дел доноров содержит в себе огромный нравственный потенциал: она является выражением культурного сопротивления бездушно-материалистическому способу обращения с людьми, их телами и памятью, которое становится нормой в эпоху коммодификации всего и вся, включая человеческие тела и их части. При этом она также может рассматриваться как фактор эффективного использования донорского ресурса. В частности, она может способствовать преодолению широко распространенной в современном обществе предубежденности против жертвования органов посторонним людям, поскольку многие потенциальные доноры не ощущают уверенности в том, что их прижизненный или посмертный дар может быть по достоинству оценен. Представляется, что программы развития трансплантационной медицины в России должны включать в себя мероприятия по увековечиванию добрых дел, совершенных донорами, как живыми, так и умершими.

Статья подготовлена при финансовой поддержке РНФ, грант № 17-18-01444.

ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТРАНСПЛАНТАЦИИ: ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ УСИЛИЙ

Резник О.Н.^{1, 2, 3}, Резник А.О.^{2, 4}

- ¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург
- ² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- ³ Институт философии РАН, Москва
- ⁴ Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

От того, какое отношение к донорству и трансплантации преобладает в обществе, во многом зависит желание людей становиться донорами органов. Одним из основных инструментов формирования отношения к проблеме сегодня стала ее активная популяризация, зачастую приобретающая достаточно грубые формы. Это ожидаемо приносит соответствующие результаты. Организации UNOS (United Network for Organ Sharing, USA) и NHS Blood and Transplant (UK) в своих пресс-релизах рапортуют о рекордном количестве доноров в 2017 году. Несмотря на впечатляющие результаты программ по продвижению донорства органов на Западе, ожидать такого же эффекта в отечественной практике при их буквальном воспроизведении не приходится вследствие преобладания в Российском обществе традиционных взглядов, определяющих скорее настороженное отношение к агрессивным промо-кампаниям.

В начале 2018 года нашим исследовательским коллективом запущено проведение точечных социологических исследований с привлечением медицинских специалистов, представителей среднего медицинского персонала, студентов медицинских и немедицинских специальностей. Анализ полученных результатов позволит выявить проблемные поля, в которых предстоит выстраивать модель отношения к донорству органов и трансплантации. Это поможет сформировать «культурологический лексикон» – основу корректного обсуждения посмертной судьбы тела умершего человека, наметить пути продвижения донорства и трансплантации, построенные на преобладающих в традиционных обществах воззрениях. Будут идентифицированы фундаментальные культурологические и лингвистические изъяны «промотирования идей донорства» пациентскими и другими сообществами, возникающие при прямом копировании существующих за рубежом сценариев. Ведение диалога специалистов с обществом не в патерналистском ключе, но с учетом мнений и ожиданий обывателей, позволит тонко воздействовать на них, формируя надлежащий образ донорства и трансплантации без использования инструментов грубой эксплуатации общественного мнения.

Подготовлено при поддержке РНФ, грант № 17-18-01444, 2018 год.

ОРГАН ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ: ФИЛОСОФСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОГО СТАТУСА

Тищенко П.Д.

Институт философии РАН, Москва

В отечественном и международном законодательстве, касающемся трансплантологии, практически единодушно звучит запрет торговли органами. В определенном смысле он кажется самоочевидным, соответствующим традиционным представлениям о человеке и его достоинстве. Однако, судя по экспертным оценкам (Аполинская Н.В., 2002, 2010; Harris J., Erin A., 2003), и в медицинском сообществе, и в сообществе специалистов по медицинской этике и праву нарастает влияние сторонников коммерциализации в органном донорстве. Предлагаются модели этически обоснованного рынка органов для трансплантации (Тищенко П.Д., 2017). Орган в правовом поле начинает все чаще рассматриваться как вещь и собственность, ничем не отличающаяся от других вещей, в отношении которых человек вполне может осуществлять такие действия, как продажа и покупка. Представляется, что тенденция к комерциализации в сфере транспланотологии определена рядом мощных объективных тенденций, связанных с общемировыми тенденциями, идущими в здравоохранении. Каковы они? Во-первых, это стремительно расширяющаяся коммерциализация медицины. И в отечественном, и в международном праве все чаще врачевание определяется как сфера оказания услуг (в том числе и платных), а сама медицина трактуется как раздел экономики. Во-вторых, в идеологии научной медицины материалистическая установка все чаще сводится к упрощенным механистическим схемам, представляющим человеческое тело как машину. В результате во врачевании начинает доминировать инженерная модель отношений врач-пациент (по Р. Витчу), трактующая страдание как «поломку» механизма. В теле как машине инженерное видение различает орган как заменяемую деталь. Совмещение в массовом сознании и врачей, и пациентов отмеченных выше двух установок – представления о врачевании как коммерческой услуге и органе как отчуждаемой от тела «запчасти» – выступает как «естественное» основание проектов этически оправданного рынка органов для трансплантации. В качестве понятной модели такого рынка используется модель заготовки крови, в которой практически везде считается допустимой покупка крови и ее элементов у доноров с последующим бесплатным (в некоторых случаях оплачиваемым) предоставлением нуждающимся реципиентам. Как возможно сопротивление этим тенденциям, защищая традиционное представление о теле как воплощении личности человека, в том числе и после смерти? Оно также должно включать два аспекта. Во-первых, на уровне идеологии здравоохранения и политики необходимо сохранять и всячески пропагандировать в сознании врачей, пациентов и общества в целом понимание врачевания как деятельного милосердия, всячески подчеркивая подчиненный, технический статус экономических механизмов. Во-вторых, необходимо систематическое обсуждение ограничений научного метода познания жизни, локальный характер моделирования жизнедеятельности человека в виде машинных представлений. В отечественной и зарубежной философии науки накоплен огромный опыт конструктивной критики механицизма, который необходимо использовать в образовательных программах для студентов-медиков, в работе с медицинским сообществом и обществом в целом. Орган для пересадки должен быть понят не просто как запчасть, а как ∂ap , как проявление солидарности граждан перед лицом угрожающих жизни заболеваний. Планируемое введение нового закона о пересадке органов делает систематическую работу по социогуманитарному обеспечению трансплантологической инновационной деятельности более чем актуальной.

ФИЛОСОФСКО-РЕЛИГИОЗНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМАТИКИ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА

Резник О.Н.^{1, 2, 3}, Скворцов А.Е.²

- ¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- ² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург
- ³ Институт философии РАН, Москва

В отличие от иных медицинских специальностей трансплантация органов является синтетическим видом искусства, в котором до последнего времени превалировали проблемы сочетания терапевтических и хирургических достижений. В начале XXI века приходится констатировать, что развитие трансплантации носит преимущественно экспансивный характер – открываются новые центры в нашей стране, в мировом контексте – развитие трансплантации происходит за счет «открытия новых территорий». В качестве примера можно привести старт трансплантационной программы в Эфиопии. В индустриально развитых государствах не отмечается продуктивного, значимого роста числа пересадок. Это объясняется тем, что хирургические приемы и стратегии иммуносупрессии достигли мыслимого предела в области разработки новых достижений, наряду с возникновением конкурентного развития средств медицинской доставки, прорывных усовершенствований в области экстренных нейрохирургии и неврологии. Впервые за историю современной медицины прогресс в области доступности высокотехнологичной медицинской помощи, т. е. трансплантации органов, на современном этапе полностью зависит от гуманитарной составляющей, в ее научном понимании, то есть от наук, изучающих общество и общественное мнение. Причина проста для объяснения – общество является источником органов, но одновременно, в лице пациентов, и их потребителем, - но сложна для понимания. Действительно, впервые за историю существования человечества плоть одного человека может быть спасена за счет плоти другого, скончавшегося, впервые человеческий организм может быть лекарственным средством. Медицинские знания полностью инструментализированы, и насущная задача решения вопроса о недостатке донорских органов может быть решена, как представляется, с привлечением всего корпуса антропологических, психологических, философских знаний о человеке. Поиск «языка» общения носителей медицинского знания с «обычным» человеком является наиболее трудной в этом контексте проблемой. Современные философские построения позволяют не рассматривать человека как мыслящий набор органов и систем. Здесь намечается сближение со все возрастающей в условиях постсекулярного общества ролью церкви. На сегодняшний день никто не может претендовать на полноту знаний о человеке - что он есть, а исходя из этого, нельзя определить общую позицию обычного человека о его теле, телесности, посмертной судьбе тела и души. Остается признать, что медицинскому сообществу, пациентским организациям, философам, антропологам и авторитетным представителям основных религиозных конфессий нашей страны необходима общая платформа, с целью создания правил высказывания о донорстве, создания необходимого свода слов, используемых для заявлений в масс-медиа, разработка кодекса использования тематики трансплантации и донорства в общедоступных средствах массовой информации, где одно неверное слово приводит к негативным реакциям потребителей такой информации, и меняя их жизненную позицию, опосредованно приводит к гибели потенциальных реципиентов. Наиболее адекватным рабочим решением было бы создание при Министерстве здравоохранения или при федеральном исполнительном медицинском органе в этой области (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) философско-религиозного совета в области трансплантологии, который бы позволил объединить всех участников междисциплинарного диалога в целях доступности трансплантационной помощи населению России.

При поддержке гранта РФН № 17-18-01444.

БИБЛЕЙСКОЕ ПОНИМАНИЕ ЖИЗНИ И СМЕРТИ ЧЕЛОВЕКА И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Протоиерей Димитрий Юревич¹, Резник О.Н.^{2, 3}

- 1 Кафедра библеистики Санкт-Петербургской Духовной академии
- ² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург
- ³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Преимущество библейской традиции перед другими религиозными и философскими системами нельзя доказать рационалистическим путем. Но возможно ознакомиться с ответами на вопросы, возникающие при попытке осмысления сложных вопросов трансплантации, исходя из библейского мировоззрения, и на практике оценить жизненность и адекватность позиции Священного Писания. Смерть тела не означает конца существования человеческой личности, она означает противоестественное состояние разлучения на некоторое время души и тела, которое неизбежно завершится восстановлением Богом обновленного тела и соединением последнего с душой. С точки зрения Нового Завета, уверовавший во Христа преображает свою душу, в то время как тело продолжает оставаться в немощном и болезненном состоянии. По словам Ап. Павла: «мы не унываем; но если внешний наш человек и тлеет, то внутренний со дня на день обновляется» (2 Кор 4:16). Через это мы подходим к важнейшему вопросу: следует ли человеку верующему стремиться к исцелению болезней тела, если оно все равно немощно, подвержено естественным болезням и должно умереть? Новый Завет описывает деятельность Господа Иисуса Христа, которая заключалась не только в проповеди Божественной истины, но и в многочисленных исцелениях недужных и больных. Евангелист Матфей дважды в своем Евангелии – в 4-й и 9-й главах – повторяет одну и ту же фразу для характеристики деятельности Господа: «И ходил Иисус по всей Галилее, уча в синагогах их и проповедуя Евангелие Царствия, и исцеляя всякую болезнь и всякую немощь в людях» (Мф 4:23; 9:35). Для Христа возвращение физического здоровья людям было не только наглядным подтверждением истинности Его учения, но и указывало на то, что Он намерен, исцелив пришедших к Нему телесно, после взойти на Крест, чтобы верующих в Него исцелить и от греха. В Новом Завете неоднократно (Лук 2:11; Иоан 4:42; Еф 5:23; 1 Тим 4:10) Господь Иисус назван термином Σωτήρ [сотир]. Это греческое слово происходит от глагола σώζω [созо], который мог означать не только «избавлять от гибели, несчастий, спасать, сохранять», но также и «исцелять от болезни». Именно в таком смысле – исцеления от болезни – данный термин неоднократно используется в синоптических евангелиях (Мф 9:21, 22; Мк 5:23, 28, 34; особ.: 6:56 и др.). В других местах евангелий этот глагол уже указывает на религиозное спасение человека, как, например, в тексте Евангелия от Матфея 1:21, где говорится о том, что Иисус «спасет людей Своих от грехов их». Таким образом, в деятельности Иисуса Христа как Спасителя исцеление тела преследует другую, более высокую цель – дать возможность исцеленному физически исцелиться и духовно, приобретя тем самым цельность бытия. Это вплотную подводит к тому, что с библейской точки зрения трансплантация не только допустима, но и желательна, так как способна дать исцеление в буквальном смысле слова – не только выздоровление, но и возвращение целостности. Однако она приобретает высший, духовный смысл, если реципиент после исцеления тела задумается и об исцелении своей души от грехов и пороков. Простой и понятный ответ имеется в словах Христовых ученикам накануне Его крестных страданий: «Нет больше той любви, как если кто положит душу свою за друзей своих» (Ин 15:13). Здесь термин «душа» означает жизнь в целом, а «положить душу», - отдать жизнь за друзей, умереть за них. Христос идет на смерть на Кресте ради нас, которых Он удостоил назвать друзьями (Ин 15:15), и предлагает подражать Ему в этом высочайшем подвиге. Отдать жизнь означает расстаться со своим телом, пожертвовать

им целиком ради друзей – но не ради их обыденной греховной жизни, а, как и Христос, ради их жизни без греха, ради их духовного обращения к Богу. Такая жертва не только не наносит ущерба человеческой личности, но наоборот, является благом для нее. В таком случае тот, кто отдает какой-то свой орган другому ради подобной высшей цели, идет путем исполнения величайшей заповеди Божией и также не терпит ущерба для целостности своей личности. Однако можно встретить и иную религиозную интерпретацию этой проблемы. Прежде всего в связи с одной из наиболее сложных и выдающихся операций в трансплантологии – операции по пересадке сердца. В Священном Писании сердце рассматривается как средоточие эмоциональной и духовной жизни человека, например, в Новом Завете Господь Иисус Христос говорит: «ибо из сердца исходят злые помыслы, убийства, прелюбодеяния, любодеяния, кражи, лжесвидетельства, хуления – это оскверняет человека» (Мф 15:19–20), а также: «от избытка сердца говорят уста» (Мф 12:34). Некоторые понимают эти выражения буквально и говорят: а не приносит ли реципиенту пересаженное от донора сердце пороки и грехи последнего? Не может ли быть – с религиозной точки зрения – ситуации, когда больной, получив новое сердце, здоровое физически, получит при этом чужие страсти и пороки? Православная традиция толкования Библии отвергает подобное понимание. Сердце, как и другие части человеческого тела, употребляется как образ, символ для иллюстрации нравственной жизни человека. Доказательством этого могут служить слова Христовы: «Блаженны чистые сердцем, ибо они Бога узрят» (Мф 5:8), которые невозможно понимать буквально. Свт. Григорий Палама указывал, что сердце в Священном Писании символизирует нравственный настрой человека, который определяется не сердцем как органом тела, а умом. Добродетель и порок, благоизволение и страсть коренятся в человеческой душе, а тело служит лишь инструментом для души в ее добрых или злых делах. Тело может нести на себе отпечаток страстей и пороков – что может выражаться внешне, даже в чертах лица, либо проявляться внутренне, в заболеваниях. Здоровье тела в Новом Завете представляет ценность не само по себе, но подчинено высшей цели – исцелению человека от греха через веру во Иисуса Христа. В 9-й главе Евангелия от Иоанна приводится замечательная история об исцелении слепого от рождения. Еще недавно больной и всеми презренный, прозрев физически, он прозрел и духовно, нашел в себе силы и отвагу спорить с завистливыми иудеями и отстаивать высокое достоинство и доброе имя исцелившего его Иисуса. За это он был изгнан иудеями из синагоги с оскорблением его как грешника. Найдя и ободряя его, Господь Иисус Христос сказал: «на суд пришел Я в мир сей, чтобы невидящие видели, а видящие стали слепы» (Ин 9:39). Эта история может стать прекрасным ориентиром как для врачей-трансплантологов, так и для их пациентов. Огорчение от пришедшей болезни, надежда на новые методы в медицине, сложнейшие технологии трансплантации, напряженная работа врачей, побежденная болезнь – все это было бы невозможно без направляющего руку врача и утешающего душу пациента промысла Божия. Осознание, что эти сложные операции дают исцеленному еще один, величайший шанс – познать волю и любовь Божию и обрести жизнь вечную, - может не только вдохновлять медиков в их тяжелых трудах, но и придать новые ориентиры и смысл жизни тому, кто столь сложным и необычным образом получил исцеление.

При поддержке гранта РНФ № 17-18-01444.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

Абаева О.П. 24 Абрамова А.П. 112 Агапов И.И. 145, 146, 162 Агапова О.И. 145, 146 Агафонов Е.Г. 190 Адонина Е.В. 35 Акопов Г.А. 31, 33, 36 Аксенова А.В. 51 Александров И.В. 100 Александрова В.Э. 35, 123 Алексеева Л.С. 48 Алиев Э.З. 29, 30, 44 Алферова В.А. 181

Ананьев А.Н. 107, 108, 118, 120 Анисимов Ю.А. 186, 188 Анисимова Л.И. 153 Анискевич Г.В. 36 Анишенко Л.И. 25 Антонова Л.В. 155 Арефьев М.Л. 196 Аришева О.С. 105 Артемьева Е.Н. 23 Артюхина Л.Ю. 102 Архипова Л.В. 172 Афанасьев С.А. 154, 156 Ахмадзай Р. 133, 135 Ахмедов А.К. 165 Ахмедьянов А.Р. 18 Ахметшин Р.Б. 70 Ахтямов Р.Р. 25, 26 Баитов В.С. 152 Баранова Н.В. 147, 148

Барбухатти К.О. 53 Баскаев К.К. 150 Басок Ю.Б. 138, 140, 150 Бахритдинов Ф.Ш. 121 Бегунова А.В. 180 Беликова А.В. 59 Белов В.Ю. 139 Бельских Л.В. 18, 19 Биктимиров Р.Г. 99 Биктимиров Т.Р. 99 Билевич О.А. 96 Бирюкова Л.С. 109 Боброва М.М. 145, 146 Богданов В.С. 97, 99 Богуш В.В. 170 Божкова С.А. 153 Божок Г.А. 167

Борзенок С.А. 157, 159, 160, 162, 165, 166

Боровик В.В. 65, 74 Боровкова Н.В. 104 Боронова В.А. 31 Ботвин В.В. 143 Бубенцова Г.Н. 148 Бузук Е.С. 142 Буканов В.О. 22

Больбасов Е.Н. 143

Бондаренко Т.П. 167

Бучнев А.С. 126, 129, 130 Вагапова В.Ш. 154, 156

Валов А.Л. 101

Варибрус С.А. 124, 184 Василец В.Н. 138 Васина Д.В. 180 Вахрушев И.В. 150 Великий Д.А. 6, 8, 10, 49 Волчков С.Е. 170 Воробьев К.А. 153 Воронков В.Ю. 29 Воропаева А.А. 152 Восканов М.А. 75, 76, 78, 89

Габриэлян Н.И. 180, 181 Гаврилюк В.Б. 172 Гайдарова А.А. 99 Галеев Ш.Р. 117 Галимова В.У. 169 Гальцева Т.А. 109 Гафаров И.З. 158 Герасимов М.Ю. 160, 166 Герасимова О.А. 65, 74

Гичкун О.Е. 14, 49, 51, 80, 82, 85

Глазков А.А. 172 Глоба В.Ю. 167

Гоголев Д.В. 107, 108, 120 Головинский С.В. 59, 92 Голубова Т.С. 124

Гольц А.М. 28, 33, 36, 133, 135

Гомон А.А. 142 Гоникова З.З. 144 Гордеев М.Л. 38, 40, 41 Горшков И.М. 160 Горюнов К.В. 174

Готье С.В. 14, 28, 31, 33, 36, 62, 63, 66, 73,

75, 76, 78, 89, 91, 92 Гранов Д.А. 65, 74 Гребенников В.В. 22 Григоров Е.В. 111 Григорьев А.М. 138, 140 Григорьев Т.Е. 138 Гриневич В.Ю. 83, 113, 142

Гринь А.А. 171

Грызлов А.Ю. 111 Грядунова А.А. 150 Губаева О.В. 141 Гуляев В.А. 70 Гуражев М.Б. 152 Давыдова Ю.О. 109 Дайнеко В.С. 118 Данилина М.А. 133, 135 Данилов И.Н. 41 Дедюля Н.И. 142 Демьянкова М.В. 181 Денисов В.К. 124, 184 Джанбеков Т.А. 75, 76, 78 Джумабаева Б.Т. 109 Дзядько А.М. 77 Дмитриев И.В. 186, 188

Догонашева А.А. 29, 30, 31, 44 Долголикова А.А. 113 Донова Л.В. 70 Донцова Е.Ю. 20

Дмитриева О.Ю. 126, 132

Дмитриева М.В. 113

Доронин Д.В. 56, 57 Драбкина И.В. 181

Дробышев А.А. 126, 129, 130

Дулуб В.Г. 193 Дупляков Д.В. 35 Дымков И.Н. 100 Егорова Е.Т. 67 Ефимов А.Е. 145, 146

Ефимов Д.Ю. 69, 77, 83, 113, 173

Ефременкова О.В. 181 Жеребцов Ф.К. 65, 74 Жилинская Т.Р. 102 Жилкин И.В. 92

Журавель С.В. 64, 70, 193

Загитов А.Р. 114

Загородникова Н.В. 104, 116, 186

Зайнуллина Р.М. 168

Закирьянов А.Р. 28, 33, 36, 133, 135 Захаревич В.М. 28, 29, 33, 36, 42, 47, 48,

133, 135, 190

Захаров В.В. 124, 184 Захарова О.В. 124, 184 Зацепин И.О. 94 Звягинцева М.А. 171 Золотова Е.Н. 32 Зоров Д.Б. 174

Зубенко С.И. 62, 63, 66, 88, 97, 99

Зубкин М.Л. 105 Ибадов Р.А. 121 Иванов А.С. 47 Ивашкина М.Г. 182 Изотов Д.А. 58, 191

Ильинский И.М. 47, 48, 73, 86, 87 Иткин Г.П. 126, 127, 128, 129, 130, 132,

133, 135

Кадыров Р.З. 164 Казанцев А.Д. 157 Казымов Б.И. 70 Калачик О.В. 94, 113 Капранов Н.М. 109 Каралкин П.А. 150 Карева Ю.Е. 192 Карпенко М.А. 38, 40, 41

Карпицкий А.С. 95, 194, 195 Карушин О.И. 158 Катин М.Л. 77 Кван В.С. 28

Киблер Э.В. 143 Ким И.Г. 102, 105

Кирковский Л.В. 69, 77, 149 Кирсанова Л.А. 138, 140, 144, 148

Кислицин Д.П. 25, 26

Колоскова Н.Н. 28, 31, 33, 35, 36, 42, 47,

133, 135

Колсанов А.В. 98 Комарова Е.Г. 151 Комах Ю.А. 157, 165, 166 Комисаренко Э.Э. 124, 184 Кондрашкин А.С. 186, 188 Константинов В.К. 18, 19 Коритко А.А. 83, 142, 149, 173

Кормер А.Я. 28 Корнилаева Г.Г. 158 Корнилаева М.П. 158

Корнилов М.Н. 62, 63, 66, 78, 88, 92, 97.

Коробка В.Л. 185 Коротких А.А. 112

Коротков С.В. 69, 77, 83, 113, 173

Коротченко Н.М. 143 Коршун В.А. 181 Космачева Е.Д. 53 Кострыкин М.Ю. 185 Котенко О.Н. 105

Кривенко С.И. 83, 113, 142, 149, 173

Круглов Д.Н. 63, 88 Крупенио Т.В. 180, 181 Крылов В.В. 171 Кубанова М.Х. 180 Кудрявцева В.Л. 143 Кузнецова Е.Г. 139 Кузнецова Н.К. 64, 193 Кузьмин Д.О. 107, 115, 118 Кукушкин А.А. 20, 107 Кулешов А.П. 126, 127, 130

Куликов А.В. 172 Куликов Д.А. 172 Куликова П.А. 172

Курабекова Р.М. 80, 81, 82, 84, 85

Курбангулов И.Р. 25 Курылева О.М. 139 Кутенков А.А. 107, 118 Кутефа Е.И. 25 Лабутин Д.А. 153 Лавринюк Е.П. 95, 194 Лавринюк Р.П. 95, 194, 195 Лазарева К.Е. 116

Латыпов А.Р. 75 Латыпов Р.А. 76, 78, 89, 91 Лебедева А.И. 154, 156 Лебедь О.А. 83, 173 Легач Е.И. 167 Леканова О.В. 111 Лимарева Л.В. 170

Литвинова Л.С. 151 Логинов И.В. 20, 107 Лоньшаков Д.В. 188 Лохин Д.Б. 111 Луговец Д.В. 141 Луцык К.Н. 70

Макарова Л.В. 81, 84 Маланичева И.А. 181 Малащенко В.В. 151 Малкова А.П. 138 Маломуж О.И. 67, 92

Малышев М.Е. 115

Магомедов К.М. 70

Малюгин Б.Э. 157, 165 Марченко Н.В. 65

Масликова У.В. 22, 35, 123 Матвеева В.Г. 155 Маткаримов З.Т. 121 Мелащенко Е.С. 151 Мехтиева Э.Р. 168 Мещерин С.С. 18, 19, 25

Мещеряков С.В. 75, 76, 89 Мигунов С.А. 25

Микутин А.В. 185 Миланович Н.Ф. 142

Милосердов И.А. 67, 78, 88, 97, 99, 147

Минин С.М. 192 Минов А.Ф. 77

Миронков Б.Л. 48, 58, 89, 191

Миронов А.А. 22 Миронов В.А. 150 Митрофанова Л.Б. 38, 41 Михель Д.В. 199 Мндлян Е.Ю. 172 Можанова Г.А. 25

Можейко Н.П. 47, 48, 49, 51, 73, 84, 86, 87

Молчанова Е.А. 101

Монахов А.Р. 73, 75, 76, 78, 80, 81, 82, 84,

89, 91, 92

Моносова К.И. 41 Мотин Ю.Г. 111 Мотина Н.В. 111 Мулдашев Э.Р. 169 Муминов И.И. 28 Мусин И.И. 168 Мусин И.Р. 114

Мусина Л.А. 158, 163, 164 Муслимов С.А. 154, 156, 158 Муфазалова Н.А. 168 Мухамедьянов Ф.Н. 114 Мякотных М.Н. 98 Назарова Е.А. 149 Назыров Ф.Г. 121 Нарбин А.В. 94 Невирович Е.С. 118 Нестеренко И.В. 109 Нечаев Н.Б. 59 Нигматуллин Р.Т. 169

Никитин Н.А. 192 Никитина Е.А. 28, 42 Никитина М.В. 176, 177 Николаев Г.В. 38, 40, 41 Никольская А.О. 144 Новиков И.А. 150 Новрузбеков М.С. 70 Носик А.В. 113 Нураева А.Б. 163 Нуриахметов Р.Р. 114 Овсянников Н.В. 96

Олефиренко Г.А. 80, 81, 82, 85

Олешкевич Д.О. 75 Олещенко Н.Д. 124 Олисов О.Д. 70 Омельченко О.В. 111 Онищенко Е.В. 124, 184 Онищенко Н.А. 144 Орлов В.И. 46

Островский Д.С. 157, 160, 162, 166

Островский Ю.П. 54, 55 Островская И.В. 105 Павлов В.Н. 114 Пак Е.С. 185 Парабина Е.В. 123

Пашкова И.Е. 80, 81, 82, 84, 85

Перлин Д.В. 100 Петрович Н.С. 54, 55 Петровская Е.Г. 142, 149 Пен В.А. 89, 91, 92

Пикиреня И.И. 83, 95, 113, 173, 194, 195

Пинчук А.В. 186, 188 Пирожков И.А. 115 Плотников Е.Ю. 174 Повещенко О.В. 192 Поз Я.Л. 44, 178, 179 Покровская Л.А. 143 Пономарева А.С. 147 Попкова А.В. 111 Попова О.В. 197 Попов С.В. 154, 156

Попцов В.Н. 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36,

44, 47, 48, 59, 62, 133, 135 Порханов В.А. 53 Поршенников И.А. 72 Поспелова С.И. 16

Примакова Е.А. 83, 142, 149, 173

Прокуратова С.Ю. 92

Протоиерей Димитрий Юревич 203

Прохоров Р.С. 112 Пурло Н.В. 109

Пчельников В.В. 29, 31, 62

Пьянкина О.В. 25 Рахматуллина И.Р. 168 Резник А.О. 200

Резник О.Н. 20, 107, 108, 115, 118, 120,

200, 202, 203 Решетов А.П. 35 Ржевская О.Н. 104, 116 Рогожин Е.А. 181 Рожкова И.В. 180 Романов С.В. 24 Россоловский А.Н. 112 Рубинчик В.Е. 40 Рубцов А.А. 98 Руднев В.Р. 172

Руммо О.О. 69, 71, 77, 83, 113, 149, 173

Русова Т.В. 152 Рябов С.И. 171 Сабурина И.Н. 162 Савченко А.В. 69 Садовский Д.Н. 149 Саенко Л.Ф. 20 Сазонова Ю.В. 38, 40, 41 Сайдулаев Д.А. 97, 99

Саитгареев Р.Ш. 33, 36, 46, 47, 48, 133,

135, 190

Салиенко А.А. 70 Саломатина Л.А. 139 Сапожников А.Д. 100 Сафарова Ю.А. 76 Сафонова Л.А. 145, 146 Саховский С.А. 58, 191

Севастьянов В.И. 138, 139, 140, 144, 147,

Седельникова М.Б. 151 Семенькова Г.В. 25 Сидоркин А.И. 124 Силачев Д.Н. 174 Симоненко М.А. 38, 40, 41

Ситкина К.В. 117

Ситникова М.Ю. 38, 41 Скворцов А.Е. 20, 107, 108, 115, 118, 120,

202

Скокова А.И. 29, 30, 44 Скоробогатов М.М. 25, 26

Смирнова Г.Ю. 24 Смирнов В.А. 171

Смольникова В.В. 83, 113, 142

Собиров Ж.Г. 121 Соловьева Е.П. 158

Спирина Е.А. 29, 30, 31, 32, 36

Спирина Е.А. 29, 30, 31, 32 Ставенчук Т.В. 53 Стаханова Е.А. 6, 12, 182 Степанов С.С. 40, 41 Столяревич Е.С. 102 Сторожев Р.В. 188 Строганова Ю.Д. 33 Строков А.Г. 44, 178, 179

Строков А.Т. 44, 178, 179
Суббот А.М. 150
Суслов Д.Н. 65
Сустретов А.С. 170
Сухих Г.Т. 174
Суюмов А.С. 121
Сыантович А.А. 113
Сырбу А.И. 128
Сюткин В.Е. 70
Твердохлебов С.И. 143
Терещенко В.Ю. 96
Тилеубергенов И.И. 65
Тихомиров Д.С. 109
Тищенко П.Д. 201

Ткач Е.А. 184 Томилина Н.А. 102, 105 Тонаева Х.Д. 165 Туполева Т.А. 109 Тюняева И.Ю. 46 Угорелова Е.А. 25 Улыбышева А.А. 12, 14, 51 Ульянкина И.В. 107, 108, 120

Умрик Д.В. 67 Устин С.Ю. 29, 30, 31 Уткина И.И. 64 Ухренков С.Г. 29, 30, 31 Фадеев Ф.А. 141 Федорова Т.В. 180

Федорук А.М. 69, 77, 149, 195 Федорук Д.А. 69, 77, 149 Федотов П.А. 38, 40, 41 Фомичев А.В. 56, 57, 192

Фролов В.В. 23 Хадиева Е.Д. 25 Хазиахматова О.Г. 151

Халилулин Т.А. 28, 33, 36, 133, 135

Ханова М.Ю. 155 Харисов А.А. 18 Хасанова М.И. 117 Хатуцкий В.М. 29, 30, 31 Хаценко Е.И. 160

Хизроев Х.М. 73, 75, 76, 78 Хлусов И.А. 143, 151 Ходилина И.В. 116, 186 Хомяков С.М. 25 Хотько Д.Н. 112 Хубецова М.Х. 159, 166 Хубутия М.Ш. 70 Цветкова А.В. 150

Цирульникова О.М. 14, 67, 73, 75, 76, 78,

80, 81, 82, 84, 85, 89, 91, 92

Чеклецова Е.В. 91

Чернявский А.М. 56, 57, 192 Чичагова Н.А. 107, 108 Шагидулин М.Ю. 14, 144 Шакиров Р.Ф. 164 Шангина О.Р. 158, 169 Шаповал С.В. 65 Шарапченко С.О. 180, 181 Шарипов А.Р. 169 Шарипов И.М. 114 Шарипов И.Р. 114

Шевченко А.О. 28, 33, 42, 46, 47, 48, 49,

51, 133, 135

Шевченко Н.А. 182

82, 84, 85, 176, 177

Шаркеев Ю.П. 151

Шевченко О.П. 6, 10, 12, 14, 49, 51, 80, 81,

Шевченко С.Ю. 198 Шелестова И.А. 53 Шестакова Л.Г. 54, 55 Шестюк А.М. 95, 194 Шлемская В.В. 18, 19 Шмарина Н.В. 104, 116 Шмерко Н.П. 140 Шпилюк М.А. 174 Штурич И.П. 113, 173 Шунькин Е.О. 151 Шуплецова В.В. 151 Щелкунова Е.И. 152 Щерба А.Е. 69, 77, 83, 173 Щербин С.В. 18, 19

Эктов Д.Б. 101 Юдина О.А. 83, 149, 173 Юрлевич Д.И. 69 Юрова К.А. 151 Яковец Н.М. 149 Яремин Б.И. 35, 98, 123 Ярош Р.Г. 54, 55 Ярыгин К.Н. 150 Ящук А.Г. 168