

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-3-10-32

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ XXI ВЕКА: ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ИННОВАЦИИ В БИМЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ

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

Представлен обзор основных направлений исследований и наиболее значимых результатов, полученных в последние годы в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов, включая трансплантацию сердца, трансплантацию легких, эволюцию трансплантации печени, трансплантацию почки. В статье также рассмотрены перспективные разработки в области создания искусственных органов – систем вспомогательного кровообращения – и регенеративной медицины, нано- и клеточных технологий, создание биоискусственных органов.

TRANSPLANTOLOGY OF THE 21st CENTURY: HIGH TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND INNOVATIONS IN BIOMEDICAL SCIENCE

*S.V. Gautier^{1, 2}*¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Review of the main research areas and the most significant results obtained in recent years in the Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs including heart transplantation, lung transplantation, the evolution of liver transplantation and kidney transplantation is presented. The article also describes advanced developments in the field of creating artificial organs – artificial circulatory support systems – and regenerative medicine, nano- and cellular technologies, the creation of bioartificial organs.

Одной из составляющих концепции развития здравоохранения Российской Федерации является обеспечение населения качественной и доступной медицинской помощью по трансплантации органов, создание для этого эффективной сети медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере донорства и трансплантации органов.

Примечательна сама по себе возможность формулировать сегодня основную цель развития трансплантологии с учетом повышения доступности качественной медицинской помощи методом трансплантации органов в соответствии с реальной по-

требностью населения и донорским ресурсом. Это показывает реальность существования трансплантологии как составляющей современного практического здравоохранения в нашей стране. Более того, это является свидетельством успешности усилий, предпринимаемых в предыдущие годы по становлению и развитию столь нового и непростого направления.

Трансплантология представляет собой одну из самых наукоемких и бурно развивающихся областей клинической медицины. Первые операции трансплантации органов и в мире, и в России со-

* ФГБУ «ФНЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России был переименован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Приказ Минздрава России № 420 от 12 июля 2017 г.

В дальнейшем в тексте материалов название остается прежним, так как все ссылки идут на другие года.

стоялись на памяти нынешнего поколения врачей, и каждая из них была прорывом, открывала новую страницу в развитии медицины. В этом году мы отмечаем 50-летие первой в мире трансплантации сердца, 30-летие первой успешной трансплантации сердца в России, 20-летие первой трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора и начала программы родственной трансплантации печени детям. 2015 год также был отмечен памятными датами в истории трансплантологии: 50-летием первой трансплантации почки и 25-летием первой трансплантации печени в России.

В свете столь ярких «круглых» дат понятен и закономерен интерес к истории становления трансплантологии, желание оценить и осмыслить состояние отечественной трансплантологии и ее места в мире – с одной стороны, как клинической специальности, сферы высокотехнологичной медицинской помощи, с другой – как области научных исследований, очень широкой, мультидисциплинарной, но в то же время – четко регламентированной, имеющей характерные признаки и особенности. И все же наиболее важной причиной, определяющей все более значимое место трансплантологии в медицинской науке и практике, а также интерес к этой области в профессиональной среде и обществе, является возможность излечивать тяжелые заболевания, спасать жизнь обреченных пациентов с помощью замены собственных, необратимо утративших свою функцию жизненно важных органов на функционально состоятельные донорские органы или их фрагменты.

Развитие клинической трансплантологии немислимо без дальнейшей разработки и углубленного решения научных проблем, среди которых проблемы преодоления тканевой совместимости, острого и хронического отторжения трансплантата, разработка способов прогнозирования, выявление факторов риска развития хронического отторжения, создание отечественных систем вспомогательного кровообращения и др. Современные инновационные исследования в области трансплантологии тесно связаны с технологиями регенеративной медицины и созданием биомедицинских клеточных продуктов.

В настоящей статье ответ на вопрос, что представляет собой отечественная трансплантология сегодня и каково ее место среди других направлений клинической медицины, мы показали через призму деятельности нашего Центра. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является лицом современной отечественной трансплантологии и ее локомотивом – основной движущей силой.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (ранее Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова) является ведущим научным и клиническим учреждением, решающим весь комплекс биологических, технических, технологических и медицинских проблем, связанных с трансплантацией органов и тканей, разработкой и созданием искусственных и биоискусственных органов и систем, тканевой инженерией и клеточными технологиями для регенерации органов и тканей; осуществляющим координацию исследований по проблемам трансплантологии, подготовку научных и медицинских кадров. В 2016 году учреждение вошло в число двадцати национальных исследовательских центров лидерства, определенных на основании оценки результативности деятельности научных организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, и получило статус Национального медицинского исследовательского центра.

О роли ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России как ведущего трансплантологического центра нашей страны говорят следующие цифры. По данным регистра Российского трансплантологического общества, трансплантация органов в нашей стране выполняется в 45 центрах трансплантации. Значительная часть – более 25% всех трансплантаций органов – выполняется в нашем учреждении. Всего в 2016 году в РФ выполнено 1704 трансплантации органов (из них в ФНЦТИО – 410), в т. ч. почки – 1084 (из них в ФНЦТИО – 147), печени – 378 (из них в ФНЦТИО – 122); сердца – 220 (из них в ФНЦТИО – 132) [1].

Безусловно, мы не задавались целью дать в формате настоящей статьи исчерпывающую информацию, полный обзор результатов деятельности нашего учреждения. Это была бы маловыполнимая задача, да в ней и нет необходимости, учитывая большой объем публикаций в журналах и регулярные издания книг «Трансплантология: итоги и перспективы», предпринимаемые нами на протяжении последних 8 лет, и др.

Настоящая статья – скорее желание показать интересные результаты, выделить значимые тенденции, определить реальные перспективы на том поле, которое мы с вами, дорогие коллеги, возделываем в меру своих возможностей и которому отдаем свои силы.

Одним из стимулов, подвигнувших меня к такому обобщению и анализу, послужило осознание, что в ближайшие месяцы исполнится ровно 10 лет с тех пор, как мне были оказаны честь и доверие,

а также возложен груз ответственности стать руководителем уникального учреждения – Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов, созданного великими предшественниками и уже снискавшего себе репутацию. Таким образом, представленный ниже обзор состояния и развития за последние годы основных направлений трансплантологии является в какой-то мере и осмыслением результатов 10-летней деятельности Центра, его руководства и коллектива сотрудников.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

Трансплантация сердца – своего рода индикатор состояния медицины и уровня медицинской науки в стране. Первая успешная трансплантация сердца в нашей стране была выполнена 12 марта 1987 г. академиком В.И. Шумаковым. Трансплантация сердца на сегодняшний день является единственным радикальным и эффективным методом лечения терминальной стадии застойной сердечной недостаточности, но возрастание количества потенциальных реципиентов в листах ожидания во всем мире существенно опережает возможности увеличения числа таких операций. Ситуация в Российской Федерации не является исключением и повторяет общемировые тенденции. И хотя история трансплантации сердца в России насчитывает 30 лет, только в последние годы этот вид медицинской помощи приобрел осязаемое практическое значение для здравоохранения.

Среди многих причин, препятствовавших развитию трансплантации сердца, можно было выде-

лить неэффективность использования донорского ресурса, отсутствие эффективных протоколов лечения реципиентов на до- и посттрансплантационных этапах. Эти задачи требовали решения в первую очередь; они и стали объектом нашей интенсивной работы.

Экспоненциальный рост числа трансплантаций сердца

В последние годы нам удалось добиться экспоненциального роста числа трансплантаций, и за последние 6 лет операций провели больше, чем за предыдущие 24 года (рис. 1).

Осуществленный прорыв в числе выполненных операций по трансплантации сердца стал возможен благодаря внедрению комплекса организационных, технологических, биомедицинских решений.

Многokратное увеличение числа операций по трансплантации сердца позволило Федеральному научному центру трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова выйти на лидирующие позиции по объемам выполняемых оперативных вмешательств не только в России, но и в мире. Начиная с 2013 года, когда были выполнены 102 пересадки сердца, НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова занимает лидирующее положение в мире по числу выполняемых трансплантаций в одном центре. Достигнутая тенденция увеличения числа трансплантаций сердца устойчиво сохраняется все последние годы: в 2016 году было выполнено 132, а за первые 6 месяцев 2017 года – уже 85 подобных операций. Увеличение числа трансплан-

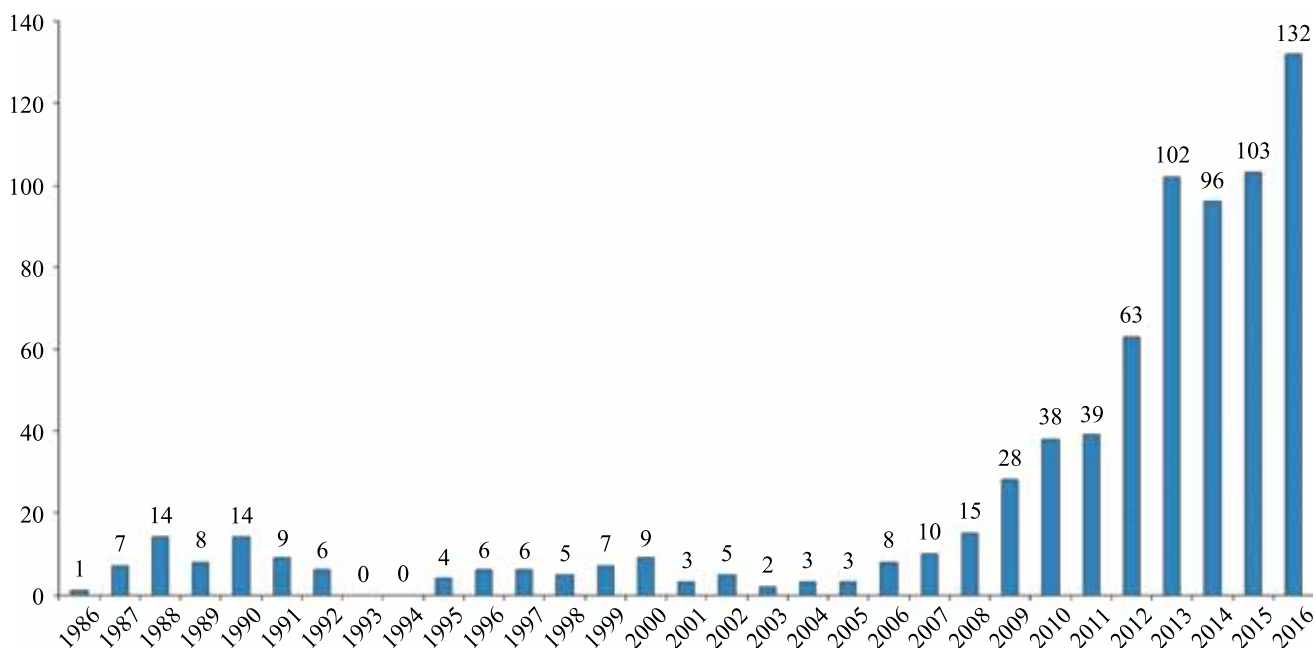


Рис. 1. Рост числа трансплантаций сердца в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова

Fig. 1. Growth in number of heart transplantations in V.I. Shumakov Federal Research Center

таций сердца является важной задачей, поскольку потребность в таком виде помощи в нашей стране остается в десятки раз выше.

Внедрение инноваций на до- и периоперационном этапах трансплантации сердца

Успешное сочетание передовых моделей организации органного донорства и новых научно обоснованных технологических решений в лечении пациентов с терминальной сердечной недостаточностью явились главным условием осуществления значимого прорыва по числу выполненных операций трансплантации сердца. За разработку и внедрение в практику здравоохранения инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации сердца распоряжением Правительства РФ от 26 февраля 2015 г. № 303-р коллективу авторов под нашим руководством присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники за 2014 год. Нельзя не отметить, что успех программы трансплантации сердца обусловлен высокой организацией и слаженностью работы большого количества клинических и научных подразделений, объединяющих специалистов разного профиля – от реаниматологов, кардиологов и кардиохирургов до лаборантов, функционалистов, патологоанатомов и др., а также среднего и младшего медицинского персонала.

Инновационные научно-практические решения, направленные на повышение эффективности и доступности трансплантации сердца, включали разработку лечебных мер, направленных на снижение летальности потенциальных реципиентов сердца, нуждающихся в неотложном выполнении трансплантации, в том числе:

- широкое применение систем временной механической поддержки кровообращения;
- внедрение в клиническую практику трансплантации сердца пациентам, ранее перенесшим операции на открытой грудной клетке;
- расширение возможностей органного донорства, включая использование сердец от доноров старше 40 лет, от доноров после проведения успешной сердечно-легочной реанимации, с гипертрофией миокарда левого желудочка более 1,4 см, от доноров с потенциально корригируемой патологией клапанного аппарата сердца;
- развитие программы трансплантации сердца детям старших возрастных групп от доноров 18 и более лет, учитывая отсутствие реальной возможности детского посмертного донорства органов;
- оптимизацию тактики послеоперационного ведения реципиентов сердца, включая их как ран-

ную послеоперационную активизацию, так и послеоперационную временную механическую поддержку кровообращения.

Разработаны оригинальные принципы дотрансплантационного ведения потенциальных реципиентов сердца с учетом выраженности сердечной недостаточности и риска летального исхода. Предложена и успешно применена методика периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как варианта механической поддержки кровообращения у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, нуждающихся в неотложном выполнении трансплантации сердца. Обоснован, разработан и впервые использован в практике метод активной разгрузки левых отделов сердца во время вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации с помощью чрескожного трансфеморального дренирования левого предсердия [2].

Важнейшим аспектом оказания помощи путем трансплантации сердца является обеспечение сохранения и пролонгации жизни пациента в процессе ожидания донорского органа. Это становится особенно актуальным на тех стадиях деградации сократительной функции миокарда, когда даже интенсивная медикаментозная поддержка уже неэффективна. 9 июня 2012 года впервые был имплантирован пациенту разработанный в нашем Центре отечественный искусственный левый желудочек сердца. Успешный опыт применения различных видов временной поддержки кровообращения в сочетании с трансплантацией сердца позволил сохранить жизнь многим пациентам.

Технологические, организационные решения и инновации позволили не только значительно увеличить количество ежегодно выполняемых трансплантаций сердца, но и уменьшить летальность в листе ожидания с 28 до 1,6%, снизить госпитальную летальность.

Улучшение отдаленных результатов трансплантации сердца

Успешное развитие программы трансплантации сердца, реализованное в увеличении числа операций благодаря оптимизации использования донорского ресурса и ведения пациентов в периоперационном и раннем посттрансплантационном периоде, привело к необходимости решения задач по обеспечению длительного выживания и улучшению качества жизни реципиентов с трансплантированным сердцем.

Указанные задачи приобрели особую актуальность, учитывая изменения, которые в последние годы коснулись возраста и тяжести исходного состояния реципиентов, расширения критериев при-

годности донорского сердца для трансплантации и др. Увеличение возраста реципиентов сердца иллюстрирует рис. 2.

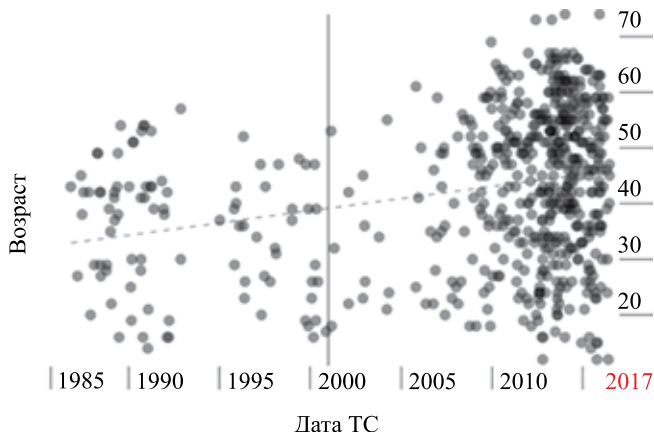


Рис. 2. Увеличение возраста реципиентов сердца

Fig. 2. Age increment of heart recipients

В последние годы среди реципиентов возросло число больных старшего возраста (самый старший пациент был прооперирован в возрасте 74 лет). Средний возраст реципиентов сердца увеличился с $36,5 \pm 11,2$ года в первые два десятилетия до $46,7 \pm 13,7$ года в последние 5 лет реализации программы трансплантации сердца.

Тем не менее анализ отдаленных результатов показал значительное улучшение показателей выживаемости в отдаленном периоде после трансплантации сердца (рис. 3).

Пятилетняя выживаемость среди оперированных в период 1986–1991 гг. составила $0,34 \pm 0,08$, в

1992–2004 гг. – $0,49 \pm 0,08$, в 2004–2008 гг. – $0,67 \pm 0,09$, в 2009–2012 гг. – $0,85 \pm 0,12$ (все различия статистически достоверны, $p < 0,05$). Сравнение 5-летней выживаемости в периоды 1986–1991 гг. и 2009–2012 гг. показало снижение относительного риска смерти в 3,9 раза (95% ДИ 1,8–4,4, $p = 0,01$).

Совершенствование методов ведения больных в отдаленном периоде после трансплантации включает стратификацию риска развития нежелательных событий, индивидуальный подбор иммуносупрессивных лекарственных средств, а также сопутствующей лекарственной терапии [3].

Результаты изучения факторов, влияющих на прогноз, и путей улучшения отдаленных результатов у реципиентов сердца могут расцениваться как репрезентативные для всей российской популяции реципиентов сердца. Это обеспечивается преобладанием доли пациентов, оперированных и наблюдаемых в нашем Центре, в общем числе реципиентов сердца в Российской Федерации. Так, в период 2013–2016 гг. в 11 клинических центрах нашей страны было выполнено 723 операции трансплантации сердца, из них 432 (59,7%) – в Центре имени В.И. Шумакова. К окончанию 2016 года под наблюдением находились 482 реципиента сердца, оперированных в нашем Центре в предшествующие годы (рис. 4).

Перспективные научные разработки

Ближайшие перспективы практической реализации имеют биомедицинские исследования, направленные на раннюю диагностику и лечение острого отторжения, коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. Предметом интенсивных ис-

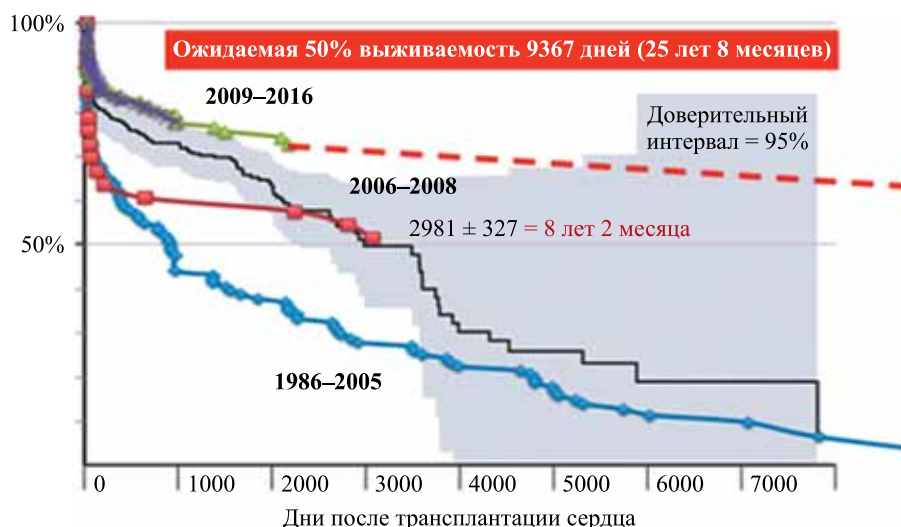


Рис. 3. Выживаемость реципиентов трансплантированного сердца, оперированных в 1986–2016 гг. в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова

Fig. 3. Survival of heart transplant recipients who underwent surgery in 1986–2016 in V.I. Shumakov Federal Research Center

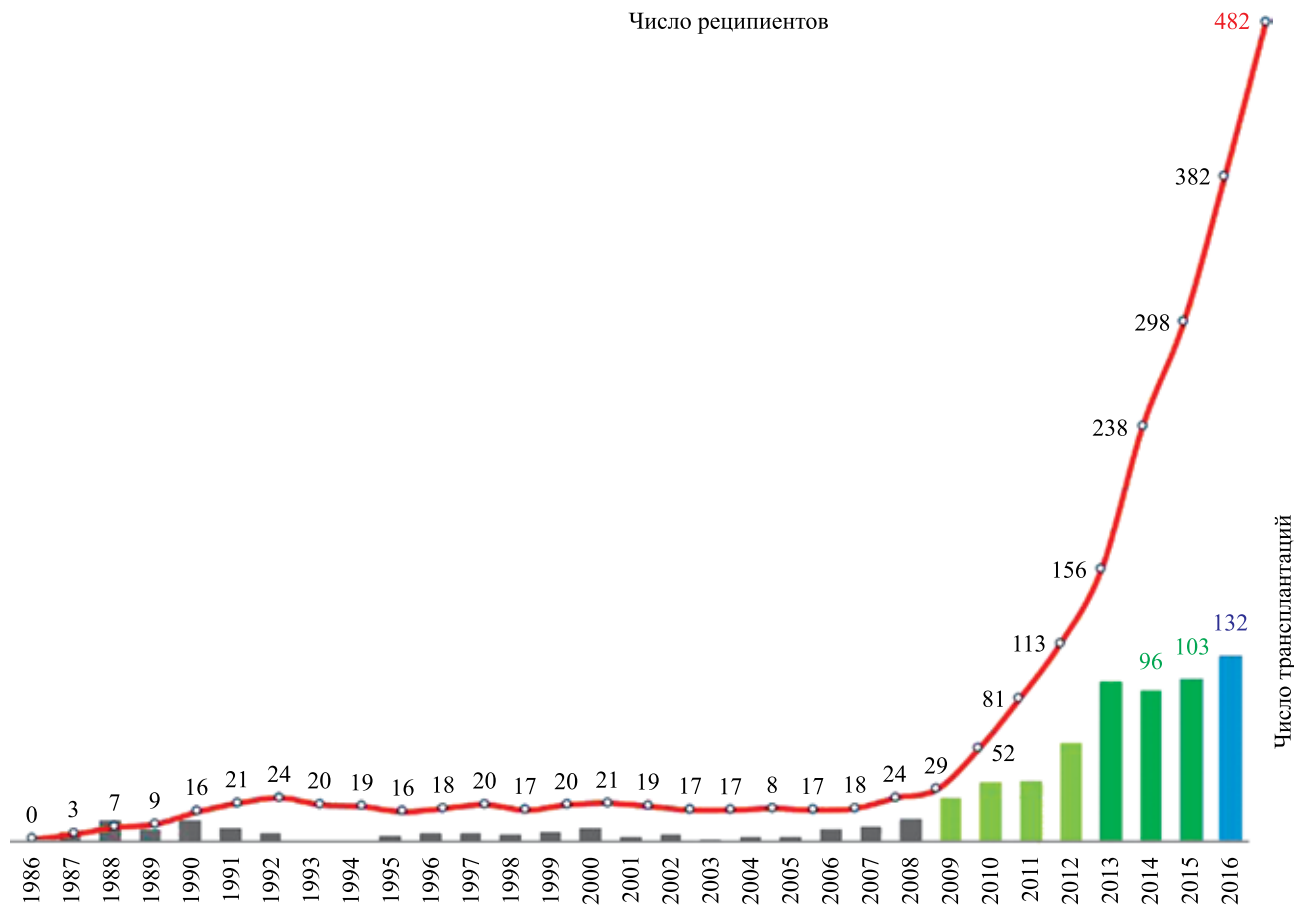


Рис. 4. Число пациентов с трансплантированным сердцем, оперированных в 1986–2016 гг. и находящихся под наблюдением в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова

Fig. 4. Number of heart transplant patients who underwent surgery in 1986–2016 and are followed up in V.I. Shumakov Federal Research Center

следований последних лет является разработка методов прогнозирования и ранней, доклинической диагностики осложнений у пациентов с трансплантированным сердцем на основе малоинвазивных лабораторных и инструментальных технологий.

Согласно концепции, разработанной в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова, действие неблагоприятных факторов, приводящих к развитию нежелательных событий у больных после трансплантации сердца, сопровождается изменениями функциональных показателей артериальной стенки общей сонной артерии. Разработан ультразвуковой критерий скрининговой диагностики гуморального отторжения трансплантированного сердца, выявляемый при сканировании общей сонной артерии. На XIX Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий в 2016 году Центр им. акад. В.И. Шумакова награжден золотой медалью за разработку «Ранняя неинвазивная диагностика гуморального отторжения трансплантированного сердца», основанную на указанной инновационной технологии.

Разработан диагностический комплекс, основанный на анализе концентрации биомаркеров, отражающих активность процессов неоангиогенеза, воспаления, тромбообразования и эндогенной деструкции тканей, позволяющий наряду и в сочетании с клиническим обследованием прогнозировать еще на этапе дооперационного обследования риск развития и прогрессирования васкулопатии и отторжения трансплантата, оценивать степень тяжести и распространенности поражения коронарного русла [4].

С учетом многофакторности поражения клеток и тканей трансплантата, с использованием концепции мультимаркерности созданы панели лабораторных тестов, методической основой которых является технология мультиплексного анализа. К настоящему времени удалось разработать панель для выявления лиц, у которых риск отторжения сердца в 4,5 раза выше, чем у прочих реципиентов.

Представленные исследования создают основу для персонализированного подхода к патогенетически обоснованной терапии реципиентов сердца.

Нами уделяется большое внимание развитию преемственности и мультидисциплинарного подхода к наблюдению реципиентов с трансплантационным сердцем. Больные, перенесшие трансплантацию сердца, нуждаются в психологической, физической и социальной реабилитации, направленной на лечение и профилактику депрессивных расстройств, социализацию, развитие дисциплинированности в соблюдении врачебных рекомендаций по приему лекарственных средств и образу жизни, а также стимулированию самостоятельности и независимости. Клинические рекомендации по ведению больных после трансплантации сердца, созданные под эгидой Российского трансплантологического общества, предназначены не только для врачей, занимающихся трансплантацией, но и для терапевтов, кардиологов и врачей других специальностей, наблюдающих реципиентов по месту жительства. Создание и реализация образовательных программ для врачей широкого профиля на базе Центра им. акад. В.И. Шумакова с участием ведущих медицинских вузов также призваны улучшить отдаленный прогноз пациентов после трансплантации сердца.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ

Трансплантация легких остается единственной возможностью радикального лечения большого числа хронических заболеваний легких в терминальной стадии, и потому постоянно и активно развивающимся разделом медицинской науки и клинической трансплантологии. Появление новых лекарственных средств и инструментально-лабораторных методов, контролирующих состояние и функцию пересаженных органов, позволило добиться высокого качества и значительной продолжительности жизни пациентов после трансплантации легких (5-летняя выживаемость увеличилась до 70–80%), однако общая выживаемость реципиентов донорских легких все еще оставляет желать лучшего в сравнении с выживаемостью реципиентов других органов [5].

Неоспорим фундаментальный вклад советского ученого В.П. Демикова в экспериментальную разработку вопросов трансплантации легкого и комплекса «сердце–легкие» в 50-е годы XX века, однако практическое развитие клинической трансплантации легких в России началось лишь в последние десять лет. По данным Национального регистра органного донорства и трансплантаций Российского трансплантологического общества, лишь с 2010 г. трансплантация легких стала регулярной трансплантационной процедурой и отмечен ежегодный рост количества выполняемых операций.

В Центре им. акад. В.И. Шумакова программа трансплантации легких начата в сентябре 2014 г.

Предпосылками и базой для появления и успешного развития данной научно-практической программы стали прогрессивный рост количества выполняемых в Центре трансплантаций сердца, накопление большого опыта по применению систем экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), а также успех первых трансплантаций сердечно-легочного комплекса.

С сентября 2014 г. по июль 2017 г. выполнена 31 операция по трансплантации легких. Мужчин было 22, женщин – 9. Средний возраст взрослых реципиентов составил $34,1 \pm 11,6$ года (от 18 до 56 лет), а также было двое детей в возрасте 9 и 13 лет, которым были выполнены лобарные трансплантации донорских легких, полученных от взрослых доноров. Средний срок нахождения в листе ожидания для прооперированных пациентов составил $6,1 \pm 5,8$ месяца. Среди заболеваний, послуживших показанием к трансплантации, ведущими стали: муковисцидоз ($n = 9$), хроническая обструктивная болезнь легких и/или эмфизема легких ($n = 8$), идиопатическая легочная артериальная гипертензия ($n = 7$), легочный фиброз ($n = 4$) (рис. 5).

Всем взрослым пациентам операции проводились по стандартной методике последовательной двусторонней трансплантации. Среднее время хирургического вмешательства составило 9 часов 36 минут, при этом среднее время ишемии первого реперфузируемого трансплантата было 351,8 минуты, а второго – 524 минуты. Пациентам детского возраста выполнялись лобарные трансплантации: в одном наблюдении левый легочный трансплантат был разделен на две доли, которые были имплантированы в позиции правого и левого легкого, а во втором наблюдении правый и левый легочные трансплантаты были редуцированы за счет анатомического удаления верхних долей. Подобные долевыe трансплантации легких детям являются единичными в мире: считанные трансплантологические центры в Европе и Северной Америке обладают опытом одного-двух десятков подобных операций.

Первые трансплантации легких в нашем Центре выполнялись в условиях облигатного использования периферической вено-артериальной ЭКМО, которая пролонгировалась в раннем послеоперационном периоде. Это позволяло избежать значимых гемодинамических нарушений как в ходе самой операции, так и в остром периоде после нее, а также проводить контролируемую реперфузию легочных трансплантатов, что существенно снижало риск первичной дисфункции трансплантатов, и наконец, позволяло переводить пациентов на самостоятельное дыхание в ранние часы после операции, что уменьшало риски инфекционных осложнений. Однако по мере накопления опыта, частота и риски ЭКМО-ассоциированных осложнений (кровотече-

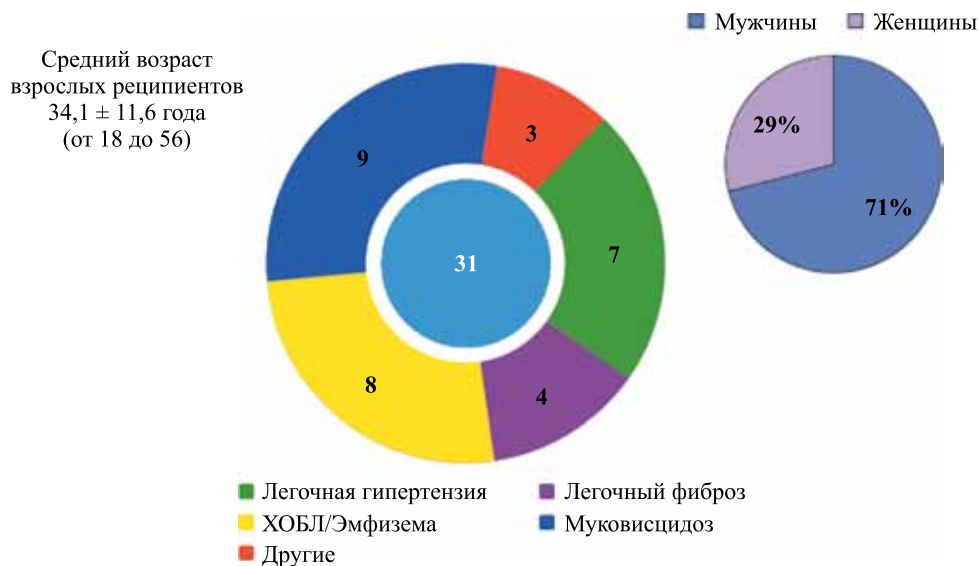


Рис. 5. Распределение реципиентов по нозологической форме легочной патологии, возрасту и полу

Fig. 5. Recipient distribution based on the nosological entity of lung disease, age and sex

ния, нарушения мозгового кровообращения, тромбозов сосудов конечностей) послужили причиной тенденции к селективному применению данной технологии только у определенной категории больных, в первую очередь, у пациентов с легочной артериальной гипертензией и признаками сердечной недостаточности. Смена концепции периоперационного использования ЭКМО при трансплантации легких позволила снизить общий процент осложнений в раннем послеоперационном периоде, а также уменьшить средний срок пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии с 17 дней до 6,5.

Среди особенностей выполняемых нами трансплантаций легких следует отдельно выделить два аспекта: опыт трансплантации легких пациентам с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) и опыт трансплантации легких пациентам с муковисцидозом, имеющим неблагоприятную микробную колонизацию дыхательных путей.

Наш Центр обладает наибольшим в Российской Федерации опытом трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса пациентам с ИЛАГ. Эта группа пациентов, согласно данным мировой медицинской научной литературы, а также данным Международного общества трансплантации легких и сердца, считается наиболее тяжелой и опасной в отношении риска развития первичной дисфункции легочных трансплантатов, который, в свою очередь, сопряжен с риском ранней смертности реципиентов. Благодаря уникальному опыту анестезиологической службы Центра в осуществлении жизнеобеспечения при сложных кардиохирургических вмешательствах, а также опыту применения различных систем вспомогательного кровообращения

и оксигенации была получена возможность обеспечивать эффективную медицинскую помощь пациентам с ИЛАГ. Так, среди 7 реципиентов с ИЛАГ, которым трансплантация легких была выполнена в нашем Центре, в раннем послеоперационном периоде умер только 1 пациент.

Особой является также группа реципиентов с муковисцидозом в связи с наличием у большинства из них панрезистентной к большинству антибактериальных лекарственных препаратов гнойной инфекции дыхательных путей. Наибольшую опасность для таких пациентов представляют грамотрицательные бактерии из группы *Burkholderia cepacia complex* (BCC), которые в дооперационном периоде вызывают быстро прогрессирующее повреждение легких, а после операции могут вызывать так называемый *cepacia*-синдром, который приводит к смерти в 80–100% случаев. Наличие этих микроорганизмов у пациентов с муковисцидозом до сих пор является во всем мире частой причиной отказа в трансплантации легких, и только небольшое количество трансплантационных центров в Европе и Северной Америке берут таких пациентов на операцию. В нашем Центре разработан особый протокол лечения такой категории пациентов, что позволило выполнить эффективную трансплантацию легких четырем пациентам с муковисцидозом и инфекцией BCC. Все пациенты живы на момент написания данной публикации, и у них не выявляются признаки этой инфекции.

В целом годовая и трехлетняя выживаемость всех прооперированных пациентов после трансплантации легких составила 72,3 и 65,1% соответственно. Сравнивая приведенные данные с аналогичными данными регистра Международного

общества трансплантации сердца и легких, можно сделать вывод об эффективности проводимых трансплантаций, не отличающейся от мирового уровня (рис. 6).

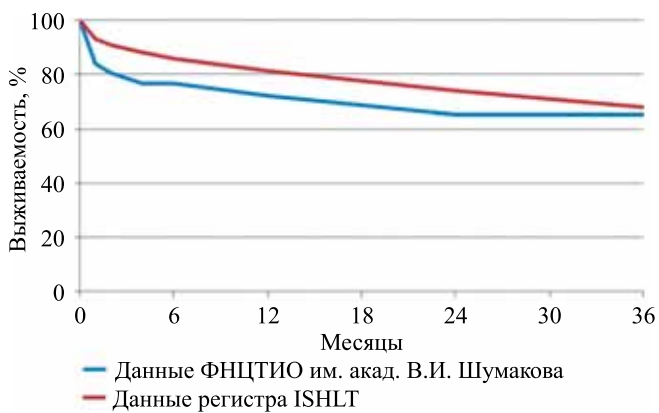


Рис. 6. Сравнение выживаемости реципиентов двусторонней трансплантации легких

Fig. 6. Comparison of survival rate in recipients with bilateral lung transplantation

Очевидной проблемой программы трансплантации легких является дефицит донорских органов, причины которого обусловлены множеством факторов. Главная проблема дефицита пригодных легочных трансплантатов обусловлена чувствительностью структурно-функционального состояния легких и доступностью внутренней структуры органа для агрессивных факторов, сопровождающих смерть донора. Пути решения данной проблемы являются расширение критериев пригодности и создание условий для реабилитации легочных трансплантатов, использование легких от доноров после остановки сердечной деятельности, применение методик изолированной (*ex vivo*) нормотермической перфузии донорских органов. Обозначенные направления являются приоритетными направлениями научно-практической работы нашего Центра.

Таким образом, результаты программы трансплантации легких в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России можно считать успешными и вполне перспективными. Безусловно, требуется дальнейшее накопление опыта и совершенствование протоколов донорского и реципиентского этапов трансплантации, что позволит интенсифицировать развитие этого вида помощи населению РФ.

ЭВОЛЮЦИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Возможность трансплантации печени не покидала умы ученых с конца первой половины XX века. Так, работы В.П. Демихова, С. Welsh, F. Moore были посвящены экспериментальным разработкам

хирургической техники трансплантации печени у животных, в частности у собак. Незадолго до этого, в 40-х годах XX столетия, Р. Medawar провел ряд уникальных исследований, положивших начало развитию трансплантационной иммунологии, а в 50-х годах француз J. Dausseet открыл человеческий комплекс гистосовместимости. Таким образом, к началу 60-х годов мировая медицинская наука аккумулировала первые знания в области трансплантационной иммунологии и хирургической техники трансплантации печени. Настоящий прорыв совершил выдающийся американский хирург Thomas E. Starzl, выполнивший первую успешную трансплантацию в Денвере (США) в 1963 году. Реципиент прожил 3 недели. С этого момента пересадки печени от посмертного донора стали выполняться чаще и чаще. Этому способствовало формирование легитимной основы в виде оформления в Лондоне в 1966 г. концепции мозговой смерти. Спустя еще два года медицинская школа Гарварда сформулировала и опубликовала четкие критерии смерти мозга. Тем не менее трансплантация печени, как и других солидных органов, долгое время оставалась смелой экспериментальной технологией с очень высоким уровнем послеоперационной летальности (более 70%). Все изменилось в 1979 году, когда сэр R. Calne впервые в клинической практике применил циклоспорин А. С этого момента трансплантация органов, и в частности печени, приходит в клиническую практику в разных странах. В начале 90-х годов Starzl начал применять в клинике новый иммуносупрессивный препарат – FK 506 (такролимус), использование которого принесло еще более впечатляющие результаты. Вместе с тем к этому времени целая плеяда выдающихся хирургов в разных странах мира на основе глубокого знания хирургической анатомии печени внедряли новые хирургические методики трансплантации, такие как гетеротопическая трансплантация левого латерального сектора печени (Э.И. Гальперин, В.И. Шумаков), трансплантация редуцированной печени (H. Bismuth, G. Broelsh), сплит-трансплантация печени (R. Pichlmayer, R. Otte, H. Bismuth, G. Broelsh), а также использование прижизненного донора в качестве донора фрагментов печени (Raia) [6].

В первой успешной ортотопической трансплантации печени в России, проведенной в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского 14 февраля 1990 года, принимали участие А.К. Ерамишанцев, С.В. Готье, А.Г. Шерцингер, В.М. Лебезев, А.В. Пугаев, О.Г. Скипенко и другие сотрудники. Следующим важным достижением в мировой и отечественной трансплантологии стала трансплантация правой доли печени от живого родственного донора в ноябре 1997 года, разработанная и выполненная лично мною.

На сегодняшний день в России действуют 22 трансплантологических центра, выполняющих в том или ином объеме трансплантацию печени.

Бесспорно, потребность в трансплантации печени в России, так же как и в других странах, весьма велика, и объема выполняемых трансплантаций печени недостаточно, однако нельзя не отметить ежегодный рост числа выполняемых операций. Так, за 2016 год отечественные трансплантологи выполнили 378 трансплантаций печени пациентам различных возрастов, среди них трансплантации от посмертных и родственных доноров. При этом более 30% всех проводимых трансплантаций печени приходится на наш Центр. В связи с этим обзор основных трендов развития, а также ретроспективная оценка ключевых моментов и составных частей программы трансплантации печени в нашем Центре представляются более чем уместными и могут иметь определенный интерес в профессиональном сообществе.

Трансплантация печени от посмертного донора

Основой любой эффективной программы трансплантации является донорство. Организация, координация посмертного донорства, а также разумный комплексный подход к непосредственной оценке качества будущего трансплантата являются базисными аспектами развития данного направления. Немаловажное значение имеет государственная поддержка, так, например, целевое финансирование обеспечения медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации, за счет средств федерального бюджета оказало явный позитивный эффект на развитие трансплантации в большинстве регионов страны.

За последнее десятилетие число трансплантаций печени от посмертного донора в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова увеличилось почти в 5 раз. На стабильно высоком уровне остаются хорошие ближайшие и отдаленные результаты трансплантации. Из 350 проведенных с 2008-го по июль 2017 года операций частота первично не функционирующих трансплантатов не превысила 1,8%. Средняя многолетняя частота билиарных осложнений не превышает 5,6%. 1, 3 и 5-летняя выживаемость трансплантатов и реципиентов составляет 90, 85, 70% и 90, 85, 81% соответственно. Учитывая, что наибольшее число трансплантаций выполняется по поводу цирроза в исходе вирусного гепатита (25%), большое значение приобретает применение современной противовирусной терапии, которая положительно влияет на отдаленные результаты у реципиентов, оперированных на фоне репликации вируса гепатита С [7]. Успех противовирусной терапии за последние годы

подразумевают уменьшение числа пациентов с вирусным гепатитом С в структуре нозологического распределения пациентов в листе ожидания.

Использование трансплантатов с расширенными критериями вносит весомый вклад в увеличение числа трансплантаций печени от посмертного донора. Так, за период с 2015-го по июль 2017 года доля таких доноров достигла 30%, в то время как в предыдущие годы не превышала 10–15%. При этом результаты выполнения пересадки печени от этого пула доноров сопоставимы с результатами операций, проведенных от доноров со стандартными критериями.

Важным трендом последних лет также стало применение принципов down stage подготовки у пациентов со злокачественными образованиями на фоне цирроза в исходе вирусного гепатита. Применение трансартериальной химиоэмболизации опухолевых узлов у пациентов, выходящих за рамки «миланских критериев» и критериев UCSF, позволяет контролировать опухолевый рост и в дальнейшем выполнять трансплантацию с сопоставимыми результатами [8].

Ретрансплантация печени

Повторная трансплантация печени – неотъемлемая часть любой динамично развивающейся программы трансплантации печени. Чем большее число носителей трансплантированных органов, тем больше становится кандидатов на ретрансплантацию, что связано с множеством причин: тромбоз печеночной артерии, хроническая дисфункция в составе хронического отторжения, билиарные осложнения, возврат исходного заболевания, самостоятельная отмена иммуносупрессии и несоблюдение врачебных рекомендаций и др.

Наш опыт ретрансплантации вполне соотносится с международным и составляет 6,5% случаев, включая ретрансплантацию после пересадок фрагментов печени родственных доноров.

Особенность выполнения и хирургические особенности гепатэктомии зависят как от сроков после операции, так и от конкретной формы страдания первичного трансплантата. Так, ретрансплантация в ранние сроки в связи с тромбозом печеночной артерии не представляет каких-либо трудностей и ее исход зависит от своевременности операции и качества второго трансплантата. В начале нашей программы мы столкнулись с 4 такими наблюдениями, однако в дальнейшем с совершенствованием хирургической техники, расширением возможностей по применению методов эндоваскулярной коррекции подобных осложнений риск гибели печеночного трансплантата в связи с тромбозом печеночной артерии был минимизирован, и за последние два года таких случаев не наблюдалось.

Ретрансплантация в отдаленные сроки представляет значительные трудности, связанные, как правило, с массивными сращениями трансплантата с окружающими тканями. Разделение этих сращений при гепатэтомии обуславливает значительные риски повреждения полых органов, диафрагмы и крупных сосудов, а также образования обширных раневых кровоточащих поверхностей. В большей степени эти риски присутствуют у реципиентов фрагментов печени в связи с наличием плоскости резекции на исходном трансплантате. Накопленный опыт работы с широким арсеналом электроинструментов, таких как гармонический скальпель, аппараты для биполярного разделения тканей и других позволяет осуществлять эти вмешательства.

Сплит-трансплантация печени

Сплит-трансплантация печени позволяет увеличить эффективность посмертного донорства. За период с июня 2008-го по июль 2017 года в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова в 14 случаях использовалась методика сплит-трансплантации, что позволило выполнить операцию у 28 реципиентов. Причем 9 из приведенных трансплантаций выполнены за последние два года, что стало возможным благодаря увеличению пула донорских органов в связи с постоянно совершенствующейся системой посмертного донорства. Таким образом, данное направление также является трендом последних лет. В 8 случаях разделение печени выполняли *in situ*.

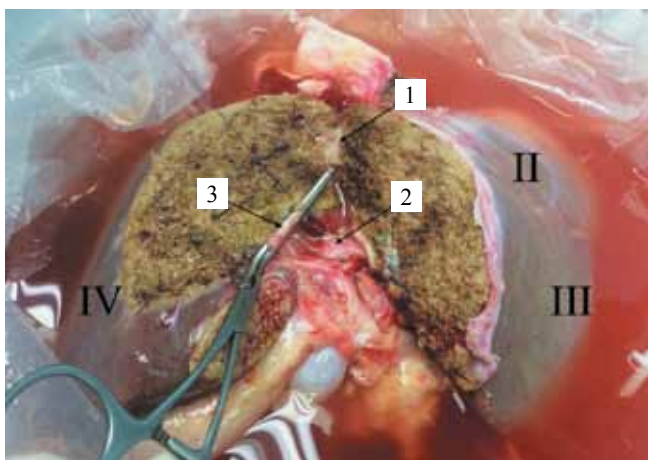


Рис. 7. Разделение трансплантата печени посмертного донора на два фрагмента. Римскими цифрами обозначены сегменты печени. 1 – левая печеночная вена; 2 – левая ветвь воротной вены; 3 – зажим на порталной пластинке, в составе которой проходят желчные протоки и сопровождающие их сосуды

Fig. 7. Dissection of cadaveric donor liver transplant into two fragments. Roman numerals denote liver segments. 1 – left hepatic vein; 2 – left branch of portal vein; 3 – clamping the portal plate with its bile ducts and accompanying vessels

В 3 случаях во время разделения *in situ* была выполнена конверсия на разделение *ex situ* в связи с гемодинамической нестабильностью донора. В трех наблюдениях разделение было полностью выполнено на препаровочном столике после консервации органа (*ex situ*) (рис. 7). Трансплантат печени разделяли на левый латеральный сектор (ЛЛС) и расширенную правую долю (РПД) (I, IV–VII сегменты). Возраст реципиентов ЛЛС составлял от 6 мес. до 2 лет (средний 9 мес.), вес от 6 до 15 кг (средний 9 ± 3 кг). Возраст реципиентов расширенной правой доли был от 4 до 50 лет, с массой от 25 до 50 кг (средний 38 ± 11 кг). Возможности сплит-трансплантации лимитированы числом органов высокого качества, определяющего возможность разделения печени. Результаты трансплантации расширенной правой доли сопоставимы с результатами трансплантации целой печени от посмертного донора. В то же время ЛЛС печени трупного донора не обладает рядом преимуществ родственного трансплантата, что может влиять на отдаленные результаты, однако данная опция имеет большое значение для спасения жизни детей, не имеющих возможности родственного донорства.

Родственная трансплантация печени

Основанная в 1997 г. в РНЦХ им. акад. Петровского программа родственной трансплантации печени эволюционировала в одну из наиболее крупных европейских программ родственной трансплантации печени уже в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова. С 2008 года в нашем Центре выполнено 533 трансплантации фрагментов печени от живого родственного донора. Расширение возможностей по трансплантации печени посмертного донора за эти годы позволило сместить акцент с прижизненного донорства от «взрослого взрослому» в сторону трансплантаций «от взрослого ребенку». Последовательное воплощение в жизнь этой концепции позволило в первую очередь достигать хороших результатов трансплантации у любой категории больных, а также максимально удовлетворить потребность в детской трансплантации печени в нашей стране. Кроме этого, такой подход к развитию трансплантации печени стимулирует «европейский» путь развития этого направления, когда большая часть взрослых реципиентов получает орган благодаря эффективной системе посмертного донорства. Исходя из вышеизложенного, основную миссию родственной трансплантации печени в настоящем и будущем мы видим именно в дальнейшем развитии педиатрической программы трансплантации печени. За период с 2008-го по июль 2017 года выполнено 533 трансплантации фрагментов печени; 1, 3 и 5-летняя выживаемость трансплантатов

и реципиентов составила 89,3; 87,6; 86,4% и 91,7; 88,9; 86,4% соответственно. Особенностью данного подразделения программы трансплантации печени является разработка и внедрение концепции АВ0-несовместимых трансплантаций фрагментов печени. Накоплен опыт 73 трансплантаций фрагментов печени от не совместимых по группе крови доноров. При этом стандартизированы принципы и сформулированы алгоритмы подготовки к таким трансплантациям. Результаты не уступают таковым при совместимой или идентичной по группе крови трансплантации. Методика позволяет расширить пул родственных доноров и со временем только укрепляет свои позиции [9].

Разработка и применение с 2013 года собственных методик билиарной реконструкции при трансплантации левого латерального сектора печени позволила заметно снизить число билиарных осложнений с 13,7 до 7,6%.

Интересной технологической инновацией стало внедрение методики лапароскопического изъятия фрагмента печени у прижизненного донора (рис. 8). Первое такое изъятие выполнено в апреле 2016-го, к июлю 2017 года проведено 22 подобных вмешательства. Методика демонстрирует ряд преимуществ, среди которых быстрая реабилитация, хорошая интраоперационная визуализация и хороший косметический эффект. В то же время значительного увеличения времени операции, интраоперационной кровопотери или развития каких-либо осложнений у доноров нами не зафиксировано.

Кроме этого, важным аспектом работы любой крупной трансплантационной программы является возможность раннего выявления и коррекции отдаленных осложнений, в том числе и разного рода дисфункций трансплантата, послеоперационных лимфопролиферативных заболеваний, а также таких хирургических осложнений, как билиарные стриктуры, стенозы сосудов. Частота последних, к счастью, невелика (билиарные стриктуры – 6 наблюдений, стеноз воротной вены – 4 наблюдения), однако и это небольшое количество пациентов после родственной трансплантации требует своевременной мини-инвазивной коррекции этих осложнений.

В ряде случаев тяжесть и особенности заболевания ребенка диктуют необходимость трансплантации не одного, а двух органов (рис. 9). В нашей практике имеется уникальный опыт симультанной трансплантации печени и почки от одного донора (n = 10). Эти пациенты демонстрируют хорошие результаты трансплантации – выживаемость трансплантатов и реципиентов 100% (максимальный период наблюдения 7 лет). Однако иммунологические аспекты трансплантации двух органов от одного донора еще предстоит подробно изучить.

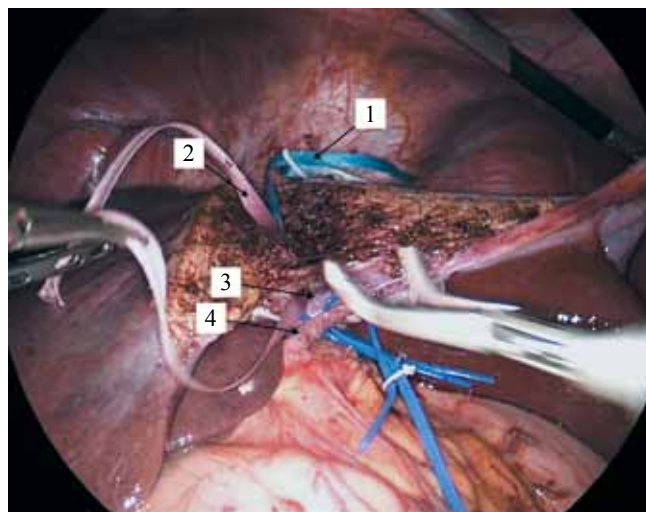


Рис. 8. Лапароскопическая левосторонняя латеральная секторэктомия печени у прижизненного донора: 1 – тесьма проведена под левую печеночную вену; 2 – вторая тесьма проведена под порталную пластинку и окружающую ее паренхиму; 3 – левая ветвь воротной вены; 4 – левая печеночная артерия

Fig. 8. Laparoscopic left lateral liver sectionectomy in living donor: 1 – the strap is held under the left hepatic vein; 2 – the 2nd strap is held under portal plate and surrounding parenchyma; 3 – left branch of portal vein; 4 – left hepatic artery

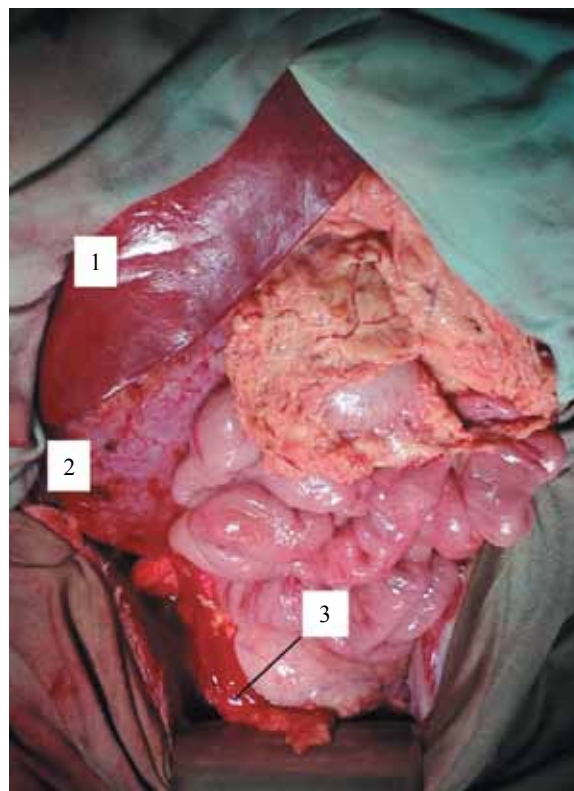


Рис. 9. Трансплантация левой доли печени и правой почки от одного донора ребенку: 1 – трансплантат левой доли печени; 2 – трансплантат почки; 3 – мочеточник

Fig. 9. Transplantation of left liver lobe and right kidney from the same donor in pediatric recipient: 1 – left liver lobe transplant; 2 – renal transplant; 3 – ureter

За почти десять лет существования программы трансплантации печени в ее нынешнем виде была создана комплексная структура помощи пациентам с терминальными заболеваниями печени. Работа амбулаторного звена, стационарное лечение с высокотехнологичной медицинской помощью с учетом основных мировых тенденций в лечении как взрослого, так и педиатрического контингента больных направлено на постоянное улучшение результатов трансплантации.

РАЗВИТИЕ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Сегодня трансплантация почки, по общему мнению, является стандартом лечения терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), обеспечивая максимальную продолжительность жизни, высокое ее качество и социальную реабилитацию реципиентов. Принимая во внимание экономическую эффективность трансплантации почки по сравнению с другими методами заместительной почечной терапии (ЗПТ), ее эффективное развитие на государственном и региональном уровне обеспечивает стабильность всей системы здравоохранения, позволяя наиболее рационально использовать ограниченные источники финансирования. Тем не менее, являясь наиболее распространенным и хорошо изученным видом трансплантации, пересадка почки остается все еще недостаточно доступной для большинства нуждающихся в ней пациентов. Это обусловлено в первую очередь гигантским увеличением числа больных с различными стадиями ХБП во всем мире, что, по оценкам ряда экспертов, достигает 10% населения Земли. Лидерами среди причин ХБП являются сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение, что составляет классическую триаду «метаболического синдрома» – основной угрозы здоровью населения экономически развитых стран мира. Учитывая, что число больных на ЗПТ во всем мире превышает 1 млн человек, а ежегодно выполняется чуть более 70 тыс. пересадок почки, проблема дефицита донорских органов и обеспеченности трансплантацией превращается из узкоспециализированной медицинской задачи в серьезную социальную проблему, требующую решения на глобальном уровне.

В нашей стране, несмотря на позитивные сдвиги последних лет, обеспеченность трансплантацией почки все еще отстает от стран Европы и Северной Америки. Причины этого многочисленны, хорошо известны, появились далеко не вчера и требуют отдельного обсуждения. Однако следует отметить некоторые события, которые неизбежно должны повлиять на дальнейшее развитие пересадки почки. Уже 4 года диализные методы ЗПТ входят в про-

грамму государственных гарантий и финансируются из фондов ОМС субъектов РФ. Это привело к бурному росту числа амбулаторных диализных центров, построенных в рамках государственно-частного партнерства, и как следствие, к прогрессивному увеличению числа больных на ЗПТ. На сегодняшний день, по оценкам экспертов, число больных на диализе в РФ приближается к 40 тыс. человек и продолжает быстро увеличиваться. Их лечение, включая прямые расходы на процедуры диализа и лечение различных осложнений ХБП, становится заметной статьей расходов региональных фондов ОМС. Логичным выходом из сложившейся ситуации видится трансплантация почки, а учитывая ограниченные возможности федеральных центров, развитие региональных трансплантационных программ для обеспечения локальных потребностей остается единственной альтернативой для сохранения стабильности системы регионального здравоохранения. Как подтверждение сказанному, ежегодно наблюдается открытие отделений или региональных центров трансплантации в нескольких субъектах РФ, которые начинают успешно выполнять различные виды трансплантаций на регулярной основе, получая организационную и практическую поддержку нашего центра. Возможно, именно такая модель развития трансплантации почки позволит нам достичь количественных результатов, сопоставимых с лидерами в этой области.

Динамика развития программы пересадки почки в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова, активная тактика подготовки реципиентов как основа профилактики послеоперационных осложнений

За долгие годы функционирования ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова отмечается неуклонный рост числа выполняемых трансплантаций почки. Так, за последние 10 лет, с 2006-го по 2016 год, число трансплантаций почки увеличилось с 98 до 147 операций в год (рис. 10) [10].

Учитывая, что во всех центрах трансплантации почки РФ за 2016 год выполнено 1086 операций, доля ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова превышает 10% от их общего количества. В 2016 году число трансплантаций от родственного донора составило 57 (39%) операций. При этом нефрэктомии у доноров выполняются только малоинвазивным лапароскопическим доступом. Трансплантации от посмертного донора выполнены у 90 (61%) пациентов. Следует отметить, что число трансплантаций от родственного донора остается стабильным на протяжении многих лет, тогда как число трупных пе-

ресадок почки неуклонно увеличивается. Основная заслуга в этом принадлежит развитию программы посмертного донорства органов в г. Москве, откуда наш центр получает большую часть не только почек, но и экстраренальных трансплантатов. Московская программа органного донорства является не только наиболее результативной в нашей стране, обеспечивая более 14 эффективных доноров на 1 млн населения, но и превышает некоторые аналогичные программы в странах Западной Европы. Это достигается за счет разумного расширения критериев к органному донорству при неуклонном сокращении использования органов от асистолических доноров. Данное обстоятельство подтверждается стабильным уровнем частоты первично не функционирующего трансплантата в нашем центре, которое в прошлом году имело место в 5 (3,4%) случаях. Еще 4 (2,7%) случая утраты функции обусловлены другими осложнениями, в том числе в 1 (0,7%) случае – некупируемым острым гуморальным отторжением после АВ0-несовместимой трансплантации почки. Таким образом, частота ранних потерь функции почечного трансплантата не превышает 6,1%, что соответствует уровню крупных зарубежных регистров и передовых трансплантационных центров. Другим немаловажным достижением последних лет является снижение летальности среди реципиентов после трансплантации почки. В прошлом году отмечен всего лишь 1 подобный случай, обусловленный острым инфарктом миокарда у пациента с диабетической нефропатией и безболевым ишемией миокарда.

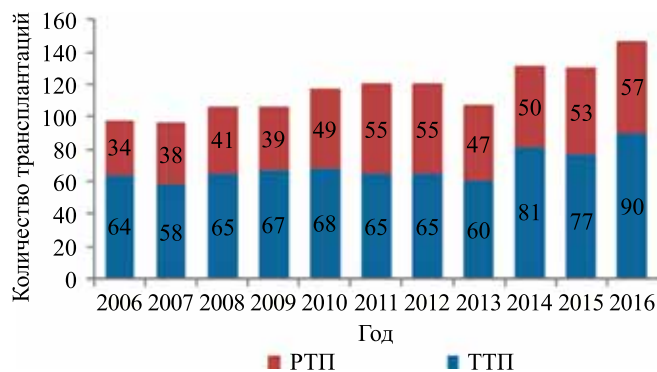


Рис. 10. Динамика выполненных трансплантаций почки в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова за 2006–2016 годы

Fig. 10. Dynamics of renal transplantations performed in 2006–2016 in V.I. Shumakov Federal Research Center

После этого критерии включения пациентов в лист ожидания на трансплантацию трупной почки были пересмотрены. Принята концепция активной подготовки к трансплантации почки, которая реализуется при стационарном обследовании будущего реципиента. Так, при подозрении на безболевым ишемией миокарда выполняются прямая коронарография и стентирование коронарных артерий. При наличии потенциальных очагов инфекции в собственных почках и других органах выполняются санирующие оперативные вмешательства с использованием малоинвазивных эндовидеоскопических технологий (рис. 11).

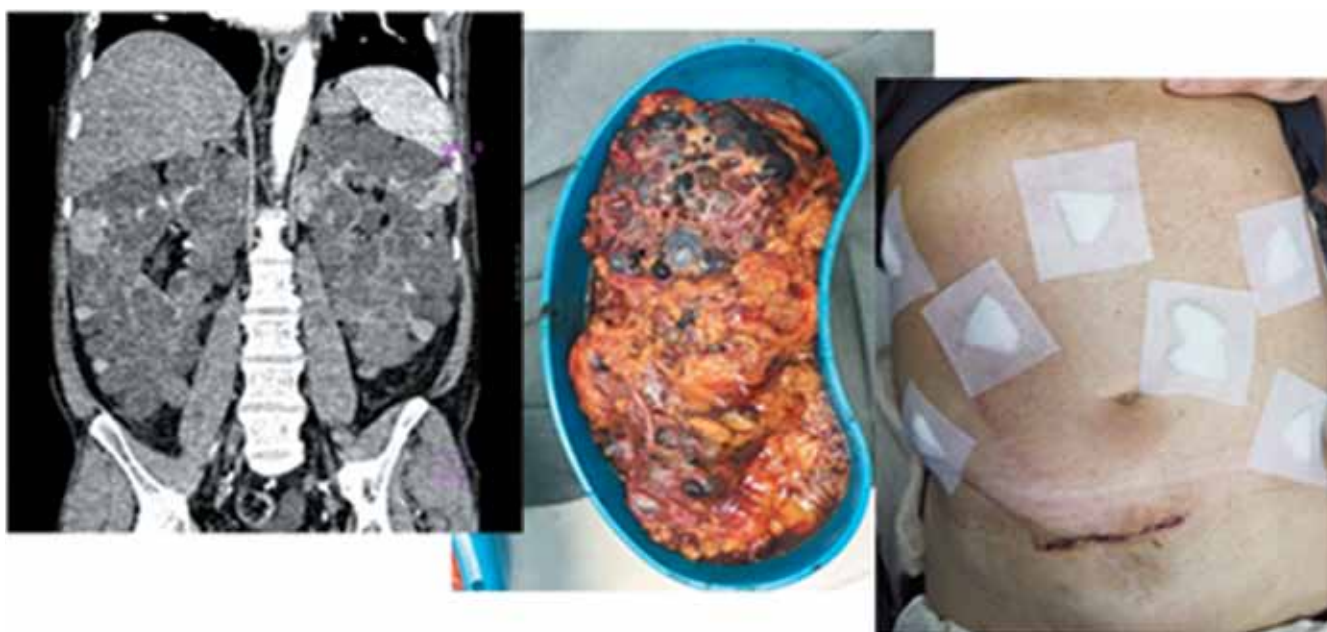


Рис. 11. Компьютерная томография, макропрепарат удаленной почки и вид послеоперационной раны у больного с поликистозной болезнью почек

Fig. 11. Computer tomography, gross specimen from removed kidney and post-op wound view in patient with polycystic kidney disease

Но наиболее часто у диализных больных требуется коррекция или формирование постоянного сосудистого доступа, поскольку хорошо известно, что неадекватный гемодиализ, связанный с этой проблемой, на этапе ожидания пересадки почки негативно сказывается на непосредственных результатах трансплантации и развитии различных осложнений. Это всего лишь неполный перечень лечебно-диагностических мероприятий, направленных на профилактику возможных посттрансплантационных осложнений. Главное, что следует отметить, все они выполняются в стационаре нашего центра с привлечением специалистов различного профиля, а не остаются на усмотрение больного для их решения по месту жительства в лечебных учреждениях различного уровня.

Пересадка почки сенсibilизированным реципиентам

Одним из новых направлений деятельности нашего центра, как подтверждение сказанному выше, является подготовка и последующее выполнение пересадки почки сенсibilизированным пациентам, представляющим группу высокого иммунологического риска. Представленный метод заключается в активной десенсibilизации больного с использованием антитимоцитарного иммуноглобулина, а при необходимости дополняется сеансами плазмафереза, введением сывороточного иммуноглобулина и ритуксимаба. Дополнительная антигуморальная терапия используется у пациентов крайне высокого иммунологического риска (уровень анти-HLA антител более 80%) или при лечении острого гуморального отторжения. На сегодняшний день в листе ожидания НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова на трансплантацию трупной почки находится около 15% пациентов с высоким уровнем (20–80%) анти-HLA антител. Иммунологический подбор органа для них представляет серьезную клиническую проблему, а период ожидания подходящего трансплантата остается крайне неопределенным.

На сегодняшний день данный метод был использован при лечении 21 реципиента после трансплантации трупной почки. Уровень предсуществующих анти-HLA антител колебался от 20 до 80% (медиана 50%). Выживаемость пациентов составила 100% (21 больной), выживаемость трансплантатов была несколько меньше 90,4% (19 трансплантатов). Потеря функции 2 трансплантатов была связана с развитием первично не функционирующего трансплантата, что подтверждено результатами морфологического исследования. Острое отторжение имело место у 9 пациентов, что составило 42,8%. Все эпизоды острого отторжения подтверждены данными пункционной биопсии. По морфологической карти-

не 8 случаев расценены как смешанное острое отторжение (гуморальное и клеточное) легкой и средней степени тяжести (Banff 1–2b). В одном случае диагностировано острое гуморальное отторжение (AMR-1). Лечение всех случаев острого отторжения начиналось с пульс-терапии метилпреднизолоном в суммарной дозе 1500–2000 мг, в сочетании с повторным курсом антитимоцитарного иммуноглобулина в течение 7–10 дней. При наличии гуморального компонента антикризовая терапия дополнялась 5 сеансами плазмафереза с последующим введением сывороточного иммуноглобулина в суммарной дозе 2 г/кг веса больного. В случае изолированного гуморального острого отторжения использовалась только антигуморальная терапия. Все эпизоды острого отторжения были купированы. Функция почечного трансплантата к 30 суткам в группе пациентов, перенесших эпизод острого отторжения, не отличалась от аналогичного показателя в группе пациентов без отторжения. Инфекционные осложнения составили 23,8% и имели место у 5 пациентов.

Таким образом, предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности данного метода. Это подтверждается сопоставимыми с общей популяцией реципиентов показателями выживаемости и частоты инфекционных осложнений. Частота острого отторжения превышает аналогичный показатель среди реципиентов низкого иммунологического риска. Однако все эпизоды острого отторжения поддавались лечению и не повлияли на функцию почечного трансплантата. Дальнейшее накопление опыта поможет выработать оптимальную лечебную тактику для этой сложной категории пациентов и сделает трансплантацию почки для них более доступной.

AB0-несовместимые трансплантации как реальный источник расширения донорского пула

Сравнительно новым подходом к решению вопросов дефицита органов является преодоление групповой несовместимости. Это позволяет при наличии показаний к трансплантации и отсутствии AB0-идентичных или AB0-совместимых потенциальных доноров использовать доноров, не совместимых по группе крови. Принципиальным преимуществом трансплантации почки от живого донора в данном случае является возможность предоперационной подготовки реципиента с целью снижения титра группоспецифических антител перед операцией, т. е. снижения риска острого гуморального отторжения [11]. Данный метод заключается в десенсibilизации больного к антигенам групп крови донора с использованием эфферентных методов (селективная иммуноадсорбция, плазмаферез, кас-

кадный плазмаферез), которые всегда дополняются фармакологической блокадой их повторного синтеза (ритуксимаб, сывороточный иммуноглобулин). Представленные выше клинические подходы к подготовке реципиента схожи с подготовкой реципиентов высокого иммунологического риска, но направлены на другие мишени. Накопленный мировой опыт чуть более 1000 трансплантаций почки свидетельствует, что ближайшие и отдаленные результаты АВ0-несовместимой трансплантации почки не уступают таковым при АВ0-совместимой трансплантации. При применении предложенной технологии возможно увеличение объема и доступности трансплантации почки примерно на 20–30%. Ежегодно в Центре им. акад. В.И. Шумакова выполняется порядка 15–20% АВ0-несовместимых трансплантаций почки от общего количества родственных трансплантаций. Их результаты сопоставимы с представленными выше данными. Так, в 2016 году из 57 родственных трансплантаций почки 12 (21%) выполнены от АВ0-несовместимого донора. Несмотря на полностью выполненный протокол предоперационной подготовки, в 2 (16,7%) случаях отмечено развитие острого гуморального отторжения на 3-и и 4-е сутки после операции. При этом функция одного трансплантата была утрачена. Выживаемость реципиентов составила 100%, а трансплантатов – 92,7%.

Таким образом, метод трансплантации почки от АВ0-несовместимого донора является инновационным методом заместительной почечной терапии и позволяет значимо расширить пул потенциальных родственных доноров почки и тем самым увеличить количество родственных трансплантаций на 20–30%.

Педиатрическая программа трансплантации почки: проблемы и перспективы

Трансплантация почки детям имеет огромное значение, принимая во внимание, что лечебный эффект несравним с другими методами ЗПТ и многократно превосходит аналогичный у взрослых. Вместе с тем доступность трансплантации почки детям в нашей стране значительно отстает от взрослой популяции. В РФ трансплантация почки детям регулярно выполняется только в 3 лечебных учреждениях, расположенных в Москве. Ежегодно выполняется не более 70 операций, что во много раз ниже существующих потребностей. Поэтому данное направление в клинической трансплантологии требует пристального внимания и приоритетного развития. Педиатрическая программа трансплантации почки в Центре им. акад. В.И. Шумакова существует с 1990 года. За этот период выполнено 123 опе-

рации как от живого, так и от посмертного донора. При этом на протяжении 90-х годов операции носили спорадический характер и выполнялись только от посмертного донора. С появлением программы родственной трансплантации почки в 1999 году ее педиатрическое направление получило еще одну возможность для своего развития. При этом на фоне кризиса в органном донорстве в начале 2000-х родственная трансплантация почки детям на протяжении нескольких лет оставалась единственной альтернативой диализной терапии. Поступательное развитие программы трансплантации почки детям в Центре началось в 2008 году, когда возобновились операции от посмертного донора, а главное, появились необходимая инфраструктура и квалифицированный персонал. Последнее напрямую связано становлением педиатрической программы трансплантации фрагментов печени от родственного донора. С этого времени можно наблюдать неуклонное увеличение числа операций, которое в прошлом году достигло 15 трансплантаций. Это стало возможным благодаря использованию всех источников получения донорского органа и современных технологий подготовки к АВ0-несовместимой трансплантации. В последнее время несколько раз за год выполняются сочетанные трансплантации почки и фрагмента печени от родственного донора детям со сложной сочетанной патологией. При этом у донора используется малоинвазивная лапароскопическая техника выполнения операций.

Результаты трансплантации почки детям, включая выживаемость реципиентов и трансплантатов, превосходят таковые во взрослой популяции. Это объясняется прежде всего приоритетным распределением органов от посмертных доноров для детей.

Сочетанные трансплантации различных органов на сегодняшний день стали неотъемлемой частью практической деятельности ведущих трансплантационных клиник мира. И по этому показателю наше учреждение, несомненно, относится к их числу. Выше уже упоминались сочетанные трансплантации почки и фрагмента печени от родственного донора. В 2016 году успешно выполнены 2 трансплантации трупной почки реципиентам после ортотопической трансплантации сердца. Накоплен собственный опыт по сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы у пациентов с диабетической нефропатией в исходе сахарного диабета I типа. Представленные выше вмешательства из единичных с каждым годом превращаются в регулярные операции, хотя неразрешенных вопросов в этой области остается еще более чем достаточно. Они, конечно, связаны с ограниченным опытом и скорее локализируются в области логистики и взаимодействия специалистов на различных этапах трансплантационного процесса. Следует отметить,

что мировой опыт в этом вопросе также ограничен. Поэтому накопление собственного опыта позволит выработать собственные подходы к проведению подобных высокотехнологичных трансплантаций, а также оценить результаты таких трансплантаций с позиций доказательной медицины.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ – СИСТЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Высокая трансплантационная активность нашего Центра, к сожалению, не перекрывает растущей потребности в пересадке сердца, которая составляет в России около 25–30 тыс. в год. В мировой практике одним из наиболее эффективных средств решения данной проблемы является двухэтапная трансплантации сердца с использованием на первом этапе систем длительной механической поддержки кровообращения (МПК). Применение импортных систем МПК в нашей стране ограничено из-за их высокой стоимости. В связи с этим перед нами

была поставлена задача создания отечественного аппарата для длительной механической поддержки кровообращения. Начиная с 2008 года ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова совместно с рядом организаций-соисполнителей ведет работу по разработке, созданию, исследованию и клинической апробации системы МПК на базе имплантированного осевого насоса.

На всех этапах разработки были использованы последние достижения компьютерных инженерных программных комплексов проектирования, расчета и моделирования. Результаты сложных многовариантных гидродинамических расчетов трехмерного вязкого течения позволили определить оптимальную форму и геометрию основных элементов и синтезировать конструкцию осевого насоса крови (рис. 12); изготовлены экспериментальные образцы осевого насоса для проведения испытаний гидродинамических, энергетических, медико-биологических характеристик.

Гидродинамические стендовые исследования насоса подтвердили полное соответствие его расходно-напорных, энергетических и гемолизных характеристик медико-техническим требованиям. На следующем этапе были проведены хронические эксперименты на телятах. При этом результаты последней серии экспериментов, проведенных после модификации экспериментальных образцов насоса, показали отсутствие тромбов во внутренних полостях насоса и износа подшипниковых узлов при длительной имплантации (до 119 дней) (рис. 13).

В 2012 г. в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» проведена имплантация клинической модификации данного насоса пациенту с дилатационной кардиомиопатией, который через 2 недели был выписан из клиники [12] и получил возможность вести активный образ жизни (рис. 14). Спустя 9 месяцев пациенту успешно проведена эксплантация

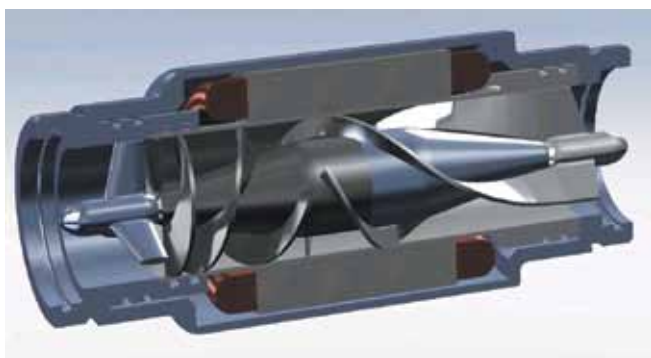


Рис. 12. Трехмерная модель осевого насоса

Fig. 12. 3D-model of axial pump



Рис. 13. Экспериментальные испытания на телятах первого отечественного имплантируемого осевого насоса

Fig. 13. Experimental testing of the first national implantable axial pump in calves

насоса и последующая трансплантация донорского сердца.

В 2017 г. будет завершена программа клинической апробации системы АВК-Н, предварительные результаты которой весьма позитивны.

На основе опыта, полученного при разработке системы АВК-Н, в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад.

В.И. Шумакова» с 2013 г. проводятся разработки и исследования системы имплантированного осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца у детей [10].

На основании построения 3-мерной математической модели (рис. 15) были определены конструктивные элементы и основные параметры насоса;



Рис. 14. Первый пациент с отечественной системой вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса АВК-Н

Fig. 14. The first patient with the national circulatory support system on the basis of implantable axial pump AVK-N

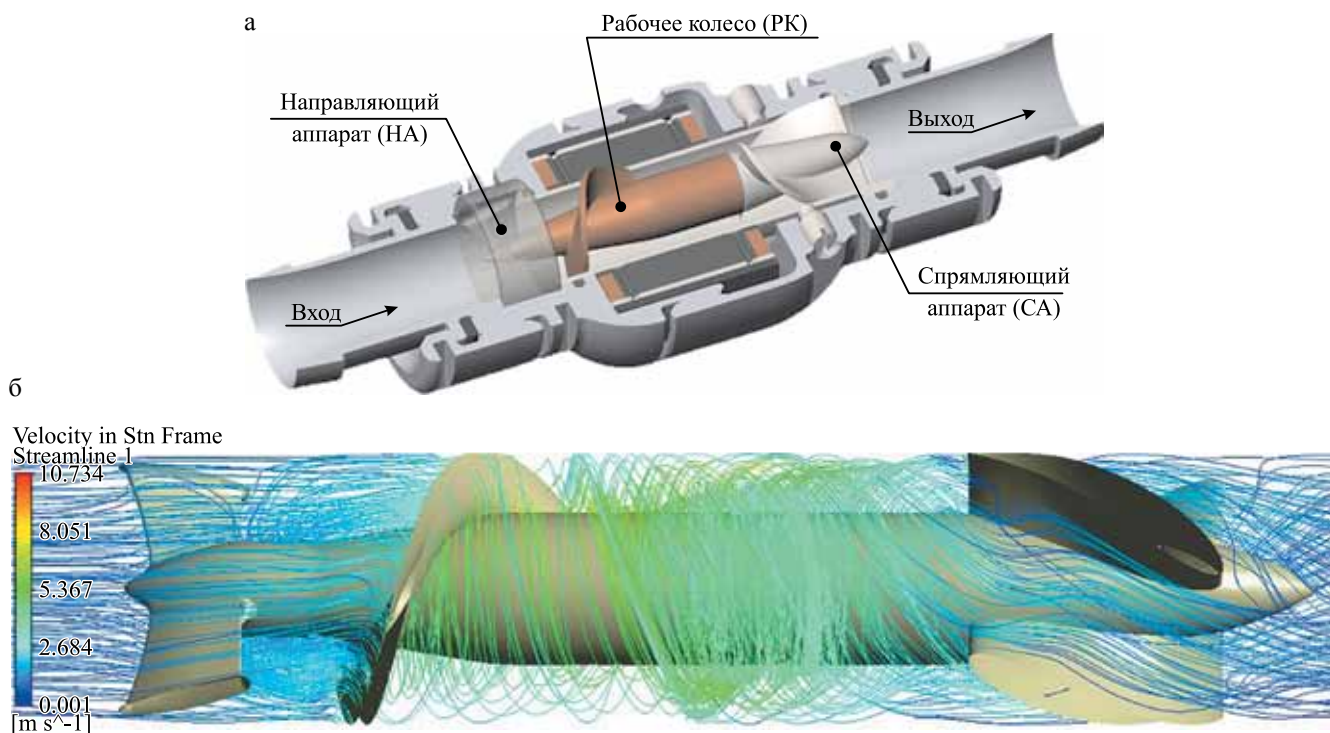


Рис. 15. Моделирование элементов и параметров детского насоса: а – структура и трехмерная математическая модель детского насоса; б – распределение линий потока жидкости

Fig. 15. Modelling of elements and parameters of pediatric pump: а – structure and 3D mathematical model of pediatric pump; б – distribution of fluid streamlines

изготовлены экспериментальные образцы детского насоса (рис. 16).

После предварительных стендовых гидродинамических и гематологических исследований, которые показали соответствие расходных, энергетических и гемолизных характеристик медикотехническим требованиям, были начаты экспериментальные исследования детского осевого насоса на баранах (рис. 17).

В последнее десятилетие механическая поддержка кровообращения стала одним из основных средств лечения больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности, поэтому дальнейшее



Рис. 16. Экспериментальный образец детского насоса

Fig. 16. Experimental sample of pediatric pump



Рис. 17. Экспериментальные исследования детского осевого насоса

Fig. 17. Experimental tests of pediatric axial pump

усовершенствование систем МПК является необходимым условием для более широкого внедрения данной технологии.

ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ, НАНО- И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, СОЗДАНИЕ БИОИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

Принципиально новым направлением является создание и исследование биоподобных структур для клеточной и тканевой инженерии. Это биоинженерные конструкции, разработанные на основе нанотехнологий с использованием природных и новейших биоискусственных материалов. Они предназначены для имплантации (вживления) в поврежденные органы и ткани (суставов, роговицы глаза, кожи, периферических нервов и др.), длительного лечебного воздействия на них с последующим бесследным рассасыванием.

Клеточно-инженерные конструкции: от регенерации поврежденных органов и тканей до создания медицинских тканеинженерных продуктов

Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины как альтернативы пересадки органов можно разделить на две группы:

- 1) стимуляция восстановительных процессов в поврежденных тканях и органах;
- 2) временная или постоянная замена утраченных тканей и органов.

В свою очередь, в биомедицинских клеточных технологиях можно выделить два способа применения клеточно-инженерных конструкций [4], состоящих из каркаса (матрикса) различной природы, клеточной компоненты и культуральной среды, содержащей необходимые для жизнедеятельности клеток биомолекулы (рис. 18):

- стимулирование восстановительных процессов в поврежденных тканях и органах;
- формирование («выращивание») тканеинженерной конструкции в биореакторе или непосредственно в живом организме.

Клеточно-инженерные конструкции для регенерации поврежденных тканей печени, поджелудочной железы и суставного хряща

Клеточной компонентой клеточно-инженерных конструкций (КИК) для регенерации суставного хряща, печени и поджелудочной железы были выбраны мезенхимальные стромальные клетки (МСК) жировой ткани человека, ассоциаты клеток печени крысы и МСК костного мозга крысы, островковые клетки новорожденных кроликов соответствен-



Рис. 18. Два способа применения клеточно-инженерных конструкций в биомедицинских клеточных технологиях

Fig. 18. Two methods of application of cell-engineered structures in biomedical cellular technologies

но [4]. В качестве резорбируемого матрикса для всех КИК был взят гидрогелевый биомиметик внеклеточного матрикса – биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ). Сферо®ГЕЛЬ изготовлен на основе компонентов внеклеточного матрикса сельскохозяйственных животных, обладает высокими биосовместимыми и биостимулирующими свойствами и разрешен к клиническому применению.

Решающим шагом в формировании хрящевой ткани в условиях *in vitro* является конденсация клеток, предшествующая хондрогенезу. Для имитации прехрящевой конденсации *in vitro* использовали культуру мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани человека высокой плотности, из которой под воздействием индукционной хондрогенной среды образуются характерные трехмерные структуры или микросферы. На рис. 19 представле-

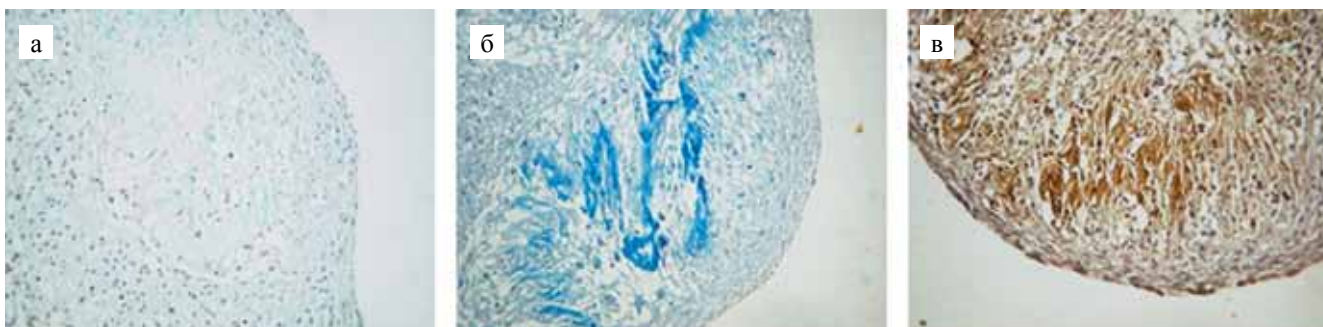


Рис. 19. Формирование хрящевой ткани из МСК подкожно-жировой клетчатки человека: 14-е сутки хондрогенной дифференцировки *in vitro*: а – окрашивание альциановым синим на гликозаминогликаны, ×40; б – окрашивание на коллаген по методу Маллори, ×40; в – иммуногистохимическое окрашивание антителами к коллагену человека II типа, ×40

Fig. 19. Formation of cartilaginous tissue from human subcutaneous fat tissue MSCs: on the 14th day of chondrogenic differentiation *in vitro*: а – Staining of glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) by Alcian blue, ×40; б – Mallory’s collagen staining, ×40; в – IHC antibody staining for type II human collagen, ×40

ны гистологические срезы микросфер на 14-е сутки хондрогенной дифференцировки. Периферия каждой микросферы представлена одним-двумя слоями фибробластоподобных клеток. Внутри микросфер визуализируются отдельные локусы, заполненные внеклеточным матриксом. Внеклеточный матрикс представлен волокнами коллагена II типа (основной тип коллагена хрящевой ткани). Наличие в микросферах гликозаминогликанов, второго ключевого компонента внеклеточного матрикса хрящевой ткани, подтверждено окраской альциановым синим.

Проведенные исследования биологической безопасности клеточных и неклеточных компонентов КИК для регенерации суставного хряща, печени и поджелудочной железы *in vitro* (физико-химические испытания, цитотоксичность, гемосовместимость) и *in vivo* (острая и субхроническая токсичность, генотоксичность (мутагенность, канцерогенность), репродуктивная токсичность) показали, что все испытанные образцы соответствуют требованиям, предъявляемым стандартом ГОСТ Р к медицинским изделиям, содержащим жизнеспособные клетки.

Функциональная эффективность разработанных КИК для регенерации поврежденных тканей была убедительно доказана *in vivo* на экспериментальных моделях адьювантного артрита с переходом в остеоартроз коленных суставов кроликов, хронической печеночной недостаточности, индуцированной заправкой крыс четыреххлористым углеродом CCl_4 [11] и стрептозотоцинового сахарного диабета 1-го типа (крысы). Биостимулирующее действие разработанных КИК на регенерацию поврежденных структур, скорее всего, обусловлено интенсификацией процессов миграции стволовых клеток из окружающих тканей в зону поражения с последующей их дифференцировкой.

Клеточно-инженерные конструкции для создания тканеинженерных медицинских продуктов в биореакторе

Суть данного подхода заключается в создании («выращивании») *in vitro* (в биореакторе) или *in vivo* (в организме пациента) тканеинженерных конструкций из соответствующих клеточно-инженерных конструкций (см. рис. 19). В ряде работ на лабораторных животных была показана принципиальная возможность формирования тканевого эквивалента органа в живом организме, например, выращивали ухо человека на спине крысы, панкреатическую железу и почки крысы в организме мыши. Однако, как было показано в наших исследованиях [13], при имплантации клеточно-инженерных конструкций *in situ* происходит стимуляция регенерационных процессов в поврежденных тканях, а не образование *de novo* тканевого эквивалента органа.

Для «выращивания» биоинженерных конструкций органов и тканей используют различного типа биореакторы, в которых имитируются соответствующие физиологические условия для формирования конкретного тканевого эквивалента. К недостаткам существующих биореакторов относят большой расход дорогостоящих культуральных сред, невозможность культивировать одновременно нескольких тканевых структур и сложность обеспечения стерильности и мониторинга процессов внутри системы. Нами была разработана перфузионная система, представляющая собой помещенный в CO_2 -инкубатор малогабаритный биореактор с четырьмя ячейками для создания тканеинженерных конструкций, позволяющий проводить долговременные эксперименты в условиях потока и стерильности при заданных параметрах влажности и температуры культуральной и газовой сред. Проведенные эксперименты по культивированию в биореакторе клеточно-инженерной конструкции хрящевой ткани человека, состоящей из БМКГ, МСК жировой ткани человека и индукционной хондрогенной культуральной среды, свидетельствует о начале формирования тканеинженерной конструкции хрящевой ткани человека [14].

Сочетание биоинженерных конструкций с клеточными технологиями лежит в основе создаваемой в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова «биоискусственной печени». Уникальная разработка российских ученых представляет собой гибрид искусственного матрикса-носителя и живых клеток и предназначается для лечения печеночной недостаточности. В настоящее время высокотехнологичная биологическая конструкция «биоискусственная печень», созданная на основе нанотехнологий и рассчитанная на оказание длительного лечебного воздействия на организм, проходит испытания в эксперименте на животных.

В 2016 году получена золотая медаль на XIX Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий за разработку «Клеточно-инженерные конструкции (КИК) в лечении печеночной недостаточности».

В номинации «100 лучших изобретений России – 2016» получен диплом за разработку «Способ лечения печеночной недостаточности» (№ 2586952).

Матрицы как носители клеток и фармацевтических субстанций

Тканеспецифические матрицы

Известны способы изготовления различных тканеспецифических матриц путем децеллюляризации того или иного органа, в том числе разработаны способы децеллюляризации целой печени крыс,

кроликов, свиньи и левой латеральной доли, взятой у пациента с гемангиомой печени. Однако не решены такие вопросы, как высокий процент неполной децеллюляризации трупных донорских трансплантатов из-за возникающих в нем нарушений микроциркуляции; полноценного заселения клетками всего объема децеллюляризованных матриксов; сложность доставки кислорода и питательных веществ ко всем прикрепленным донорским клеткам, особенно в глубине матрикса; сложность и низкая эффективность рецеллюляризации и реинжиниринга децеллюляризованных органных матриксов и др. Для устранения перечисленных недостатков нами был разработан способ децеллюляризации фрагментов ткани донорской печени, позволяющий получить мелкодисперсный тканеспецифический матрикс с сохранением структурных свойств нативного внеклеточного матрикса как потенциального каркаса для выращивания в биореакторе тканевого эквивалента печени, который защищен патентом Российской Федерации.

В 2016 году подана заявка на международный патент «Тканеспецифический матрикс для тканевой инженерии паренхиматозного органа и способ его получения».

Системы доставки лекарственных веществ

Основной акцент работ был сделан на разработках трансдермальной системы переноса высокомолекулярных лекарственных веществ (ВМЛВ) и инъекционных систем доставки ЛВ, инкапсулированных в резорбируемые полимерные высокопористые микроносители с использованием сверхкритического диоксида углерода.

Для трансдермального переноса ВМЛВ была разработана микроэмульсионная система доставки, эффективность которой была доказана на примере микроэмульсионной формы матричной трансдермальной терапевтической системы инсулина (МФМТТС инсулина) при изучении специфической активности на экспериментальной стрептозотоциновой модели стабильного сахарного диабета (крысы-самцы, порода Wistar).

Перспективность применения сверхкритической флюидной (СКФ) микронизации фармацевтических субстанций и их инкапсуляции в биорезорбируемые микрочастицы D,L-полилактида или сополимера полилактогликолида различной дисперсности (~10–50 мкм) с помощью сверхкритического диоксида углерода была продемонстрирована на примере ибупрофена, ацизола, рисперидона и ацетилсалициловой кислоты. Так, например, показано, что, варьируя параметры процесса СКФ-инкапсуляции, можно контролируемым образом пролонгировать время выхода ибупрофена *in vitro* в диапазоне от нескольких дней до 30 суток.

Разработка технологии трехмерного нано- и микроструктурного анализа искусственных и нативных биологических объектов

Создана новая технология исследований трехмерной наноструктуры полимерных и биологических материалов. В основе технологии лежит объединение методов сканирующей зондовой микроскопии и криоультрамикротомии при низких температурах (до –190 °С).

Методом сканирующей зондовой нанотомографии проведено исследование микро- и наноструктуры клеток миокарда человека. Для этого использованы ранее разработанные на клетках мыши методики пробоподготовки и комбинированный экспериментальный приборный комплекс, объединяющий сканирующий зондовый микроскоп и (крио)ультрамикротом. Полученные данные позволили визуализировать трехмерные наноструктуры в клетках миокарда, в частности в отдельных сегментах саркомеров (волокон актин-миозинового сократительного аппарата) и в митохондриях. Подобные исследования биологических тканей данным методом выполнены впервые в мировой практике [15]. Результаты свидетельствуют о высокой эффективности разработанной аналитической методики для исследования структур биологических тканей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VIII. 2016 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2017: 368. *Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom VIII. 2016 god. Pod red. S.V. Got'e. M.–Tver': Triada, 2017: 368.*
2. Готье СВ, Поццов ВН, Шевченко АО. Трансплантация сердца: Руководство для врачей. М.–Тверь: Триада, 2014: 131. *Gautier SV, Poptsov VN, Shevchenko AO. Transplantacija serdca: Rukovodstvo dlja vrachej. M.–Tver': Triada, 2014: 131.*
3. Готье СВ, Шевченко АО, Поццов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем: Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.–Тверь: Триада, 2014: 144. *Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s transplantirovannym serdtsem: Rukovodstvo dlya vrachej po vedeniyu patsientov, perenesshikh transplantatsiyu serdtsa. M.–Tver': Triada, 2014: 144.*
4. Биомаркеры в лабораторной диагностике. Под редакцией В.В. Долгова, О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. М.–Тверь: Триада, 2013: 288. *Biomarkers in laboratory diagnostics. Pod red. V.V. Dolgov, O.P. Shevchenko, A.O. Shevchenko. M.–Tver': Triada, 2013: 288.*
5. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart–Lung Transplant Re-

- port – 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J. Hear Lung Transplant*. 2016 Oct; 35 (10): 1170–1184.
6. Starzl TE. History of liver and other splanchnic organ transplantation. *Contemporary Liver Transplantation: The Successful Liver Transplant Program*. 2014: 1–28.
 7. Carrillo CF, Crespo G, de la Revilla J, Castells L, Buti M, Montero JL, Fábrega E et al. Successful continuation of HCV treatment following liver transplantation. *Transplantation*. 2016; 1. doi: 10.1097/TP.0000000000001596.
 8. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology*. 2015; 61 (6): 1968–1977.
 9. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 420–439. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom VI. 2014 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2015: 420–439.
 10. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VII. 2015 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 448. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom VII. 2015 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2016: 448.
 11. Очерки клинической трансплантологии. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2009: 360. Oчерki klinicheskoy transplantologii. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2009: 360.
 12. Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 191–199. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom V. 2013 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2014: 191–199.
 13. Готье СВ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Ильинский ИМ, Можейко НП и др. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование). *Вестник РАМН*. 2013; № 4: 44–51. Gautier SV, Shagidulin MYu, Onishchenko NA, Krashennnikov ME, Il'inskij IM, Mozhejko NP i dr. Korrekciya hronicheskoy pechenochnoj nedostatochnosti pri transplantacii kletok pecheni v vide suspenzii i kletочно-inzhenernyh konstrukcij (ehksperimental'noe issledovanie). *Vestnik RAMN*. 2013; 4: 44–51
 14. Севастьянов ВИ, Басок ЮБ, Григорьев АМ, Курсанова ЛА, Василец ВН. Перфузионный биореактор для создания тканеинженерных конструкций. *Медицинская техника*. 2017; 3: 9–11. Sevastianov VI, Basok YuB, Grigoryev AM, Kirsanova LA, Vasilets VN. Development of a perfusion bioreactor to create a tissue-engineered construct. *Medizinskaya tehnika*. 2017; 3: 9–11.
 15. Ефимов АЕ, Бобровский АЮ, Аганов ИИ, Аганова ОИ, Олейников ВА, Набиев ИР и др. Сканирующая ближнепольная оптическая нанотомография: метод многопараметрического 3D-исследования наноструктурированных материалов. *Письма в журнал технической физики*. 2016; 42 (4): 9–15. Efimov AE, Bobrovskiy AYu, Agapov II, Agapova OI, Oleynikov VA, Nabiev IR i dr. Skaniruyushchaya blizhnepol'naya opticheskaya nanotomografiya: metod mnogoparametricheskogo 3D-issledovaniya nanostrukturirovannykh materialov. *Pis'ma v zhurnal tekhnicheskoy fiziki*. 2016; 42 (4): 9–15.

Статья поступила в редакцию 3.04.2017 г.
The article was submitted to the journal on 3.04.2017