

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2014. Том XVI. № 3

Научно-практический журнал основан в 1999 г.
Регистр. № 018616

Главный редактор – **Готье С.В.**, академик РАН
Ответственный секретарь – **Миронков Б.А.**
Заведующая редакцией – **Яновская Е.В.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гранов Д.А. (Санкт-Петербург, Россия)
Захаревич В.М. (Москва, Россия)
Ильинский И.М. (Москва, Россия)
Иткин Г.П. (Москва, Россия)
Каличинский П. (Варшава, Польша)
Ки Донг Пак (Сеул, Южная Корея)
Колсанов А.В. (Самара, Россия)
Массард Ж. (Страсбург, Франция)
Минина М.Г. (Москва, Россия)
Мойсюк Я.Г. (Москва, Россия)
Онищенко Н.А. (Москва, Россия)
Островский Ю.П. (Минск, Беларусь)
Перлин Д.В. (Волгоград, Россия)
Поз Я.Л. (Москва, Россия)
Попцов В.Н. (Москва, Россия)
Резник О.Н. (Санкт-Петербург, Россия)
Сайтгареев Р.Ш. (Москва, Россия)
Севастьянов В.И. (Москва, Россия)
Семеновский М.А. (Москва, Россия)
Томилина Н.А. (Москва, Россия)
Цирульникова О.М. (Москва, Россия)
Чжао А.В. (Москва, Россия)
Шевченко А.О. (Москва, Россия)
Шевченко О.П. (Москва, Россия)
Шумаков Д.В. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург, Россия)
Баранов А.А. (Москва, Россия)
Барбараш Л.С. (Кемерово, Россия)
Бокерия Л.А. (Москва, Россия)
Ватазин А.В. (Москва, Россия)
Галеев Р.Х. (Казань, Россия)
Гальперин Э.И. (Москва, Россия)
Гранов А.М. (Санкт-Петербург, Россия)
Данович Г. (Лос-Анджелес, США)
Завершинский Ю.А. (Екатеринбург, Россия)
Караськов А.М. (Новосибирск, Россия)
Порханов В.А. (Краснодар, Россия)
Рошаль Л.М. (Москва, Россия)
Руммо О.О. (Минск, Беларусь)
Сухих Г.Т. (Москва, Россия)
Хубутия М.Ш. (Москва, Россия)
Чехонин В.П. (Москва, Россия)
Чучалин А.Г. (Москва, Россия)
Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург, Россия)
Шраер Т.И. (Кемерово, Россия)
Яблонский П.К. (Санкт-Петербург, Россия)

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Тел./факс +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Научная электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYKH ORGANOV RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
OF TRANSPLANTOLOGISTS
“RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY”

2014. Vol. XVI. № 3

Scientific and Practical Journal was founded in 1999
Reg. № 018616

Editor-in-Chief – **Gautier S.V.**, academician of RAS
Executive Editor – **Mironkov B.L.**
Managing Editor – **Yanovskaya E.V.**

EDITORIAL BOARD

Granov D.A. (Saint Petersburg, Russia)
Zakharevich V.M. (Moscow, Russia)
Ilyinsky I.M. (Moscow, Russia)
Itkin G.P. (Moscow, Russia)
Kaliciński P. (Warsaw, Poland)
Ki Dong Park (Seoul, South Korea)
Kolsanov A.V. (Samara, Russia)
Massard G. (Strasbourg, France)
Minina M.G. (Moscow, Russia)
Moysyuk Y.G. (Moscow, Russia)
Onischenko N.A. (Moscow, Russia)
Ostrovsky Yu.P. (Minsk, Belarus)
Perlin D.V. (Volgograd, Russia)
Poz I.L. (Moscow, Russia)
Poptsov V.N. (Moscow, Russia)
Reznik O.N. (Saint Petersburg, Russia)
Saitgareev R.Sh. (Moscow, Russia)
Sevastianov V.I. (Moscow, Russia)
Semenovsky M.L. (Moscow, Russia)
Tomilina N.A. (Moscow, Russia)
Tsiroulnikova O.M. (Moscow, Russia)
Chzhao A.V. (Moscow, Russia)
Shevchenko A.O. (Moscow, Russia)
Shevchenko O.P. (Moscow, Russia)
Shumakov D.V. (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Bagnenko S.F. (Saint Petersburg, Russia)
Baranov A.A. (Moscow, Russia)
Barbarash L.S. (Kemerovo, Russia)
Bokeriya L.A. (Moscow, Russia)
Vatazin A.V. (Moscow, Russia)
Galeev R.H. (Kazan, Russia)
Galperin E.I. (Moscow, Russia)
Granov A.M. (Saint Petersburg, Russia)
Danovich G. (Los Angeles, USA)
Zavershinsky Yu.A. (Ekaterinburg, Russia)
Karaskov A.M. (Novosibirsk, Russia)
Porkhanov V.A. (Krasnodar, Russia)
Roshal L.M. (Moscow, Russia)
Rummo O.O. (Minsk, Belarus)
Sukhih G.T. (Moscow, Russia)
Khubutiya M.Sh. (Moscow, Russia)
Chekhnin V.P. (Moscow, Russia)
Tchuchalin A.G. (Moscow, Russia)
Shliakhto E.V. (Saint Petersburg, Russia)
Shraer T.I. (Kemerovo, Russia)
Yablonsky P.K. (Saint Petersburg, Russia)

The Journal is included by VAK RF in the list of leading peer-reviewed scientific editions, published in the Russian Federation

Address for correspondence:

1, Shchukinskaya st., Moscow 123182, Russia
Tel./Fax +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Scientific eLibrary: <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке (VII Всероссийский съезд трансплантологов)

Шевченко О.П.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Научно-технологические и организационные решения по повышению эффективности и своевременности выполнения трансплантации сердца

Готье С.В., Попцов В.Н., Сaitгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Спирина Е.А.

Перспективы улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца

Готье С.В., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Попцов В.Н., Шевченко О.П.

Трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий трансплантата

Миронков Б.Л., Честухин В.В., Сaitгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Акопов Г.А., Халилулин Т.А., Гольц А.М., Закирьянов А.Р., Голубицкий В.В., Захаревич Н.Ю., Готье С.В.

Обобщение многолетнего опыта хирургии приобретенных пороков сердца

Семеновский М.Л., Акопов Г.А., Анискевич Г.В., Мехтиева Э.К., Тарабарко Н.Н., Белокуров Д.А.

Отдаленные результаты трансплантации трупной печени

Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Погребниченко И.В., Мойсюк Л.Я., Сушков А.И., Малиновская Ю.О., Цой Д.Л.

Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта

Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г., Ахаладзе Д.Г., Цирульникова И.Е., Силина О.В., Хизроев Х.М., Монахов А.Р., Чеклетова Е.В., Пец В.А., Попцов В.Н.

Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки

Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Шаршаткин А.В., Бикбов Б.Т., Азаренкова О.В.

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Механическая поддержка кровообращения: проблемы, решения и новые технологии

Иткин Г.П.

CONTENTS

EDITORIAL

- 4
5 High technologies in medicine and innovations in biomedical science (VII All-Russian Congress of transplantologists)
Shevchenko O.P.

ORGAN TRANSPLANTATION

- 14 Scientific, Technological and organizational decisions to increase efficiency and timeliness of heart transplantation
Gautier S.V., Poptsov V.N., Saitgareev R.Sh., Shumakov D.V., Zakharevich V.M., Spirina E.A.
- 23 Prospects to improve long-term outcomes of cardiac transplantation
Gautier S.V., Shevchenko A.O., Kormer A.Ya., Poptsov V.N., Shevchenko O.P.
- 31 Donor-transmitted coronary atherosclerosis
Mironkov B.L., Chestukhin V.V., Saitgareev R.Sh., Zakharevich V.M., Poptsov V.N., Kormer A.Ya., Akopov G.A., Khalilulin T.A., Golts A.M., Zakiryanov A.R., Golubitsky V.V., Zakharevich N.Yu., Gautier S.V.
- 39 Summary of long term experience in acquired heart diseases surgery
Semenovsky M.L., Akopov G.A., Aniskevich G.V., Mekhtiev E.K., Tarabarko N.N., Belokurov D.A.
- 45 Long-term outcomes of deceased donor liver transplantation
Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B., Pogrebnichenko I.V., Moysyuk L.Ya., Sushkov A.I., Malinovskaya Yu.O., Tsoy D.L.
- 54 Liver transplantation in children: six-year experience analysis
Gautier S.V., Tsirolnikova O.M., Moysyuk Y.G., Akhaladze D.G., Tsirolnikova I.E., Silina O.V., Khizroev Kh.M., Monakhov A.R., Chekletsova E.V., Pets V.A., Poptsov V.N.
- 63 Current technologies and clinical trials in kidney transplantation
Moysyuk Y.G., Sushkov A.I., Sharshatkin A.V., Bikbov B.T., Azarenkova O.V.

ARTIFICIAL ORGANS

- 76 Mechanical circulatory support: problems, solutions and new directions
Itkin G.P.

Конвективные методики в практике программного гемодиализа ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова: история и современность
Строков А.Г., Поз Я.Л., Копылова Ю.В., Крышин К.Н., Терехов В.А., Гаврилин В.А., Басиладзе И.В., Кутузова А.В.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины
Севастьянов В.И.

Исследование нано- и микроструктуры биоматериалов для регенеративной медицины методом сканирующей зондовой нанотомографии
Ефимов А.Е., Агапов И.И.

В ПОМОЩЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ

Особенности формирования методологического аппарата медицинской диссертации
Осетрова О.В.

ЮБИЛЕИ

Поздравляем Теодора Израилевича Шраера
 Поздравляем Георгия Пинкусовича Иткина
 Поздравляем Бориса Леонтьевича Миронкова

ИНФОРМАЦИЯ

О подготовке научных медицинских кадров в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России

Памяти Игоря Дмитриевича Кирпатовского

Памяти академика Бориса Алексеевича Константинова

Требования к публикациям

85 Convective methods in clinical practice of V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs: Past and Present
Strokov A.G., Poz Y.L., Kopylova Y.V., Kryshin K.N., Terekhov V.A., Gavrilin V.A., Basiladze I.V., Kutuzova A.V.

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

93 Technologies of tissue engineering and regenerative medicine
Sevastianov V.I.

109 Investigation of nano- and microstructure of biomaterials for regenerative medicine by method of scanning probe nanotomography
Efimov A.E., Agapov I.I.

TO ASSIST RESEARCHER

117 Features of methodologies of thesis in Medicine
Osetrova O.V.

ANNIVERSARY

126 Congratulations to Teodor Israilevich Shraer

127 Congratulations to Georgiy Pinkusovich Itkin

128 Congratulations to Boris Leontievich Mironkov

INFORMATION

129 On scientific and medical personnel training at V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

130 To the memory of Igor Dmitrievich Kirpatovsky

131 To the memory of academician Boris Alexeevich Konstantinov

132 Instructions to authors

Глубокоуважаемые коллеги!



Вашему вниманию представлен специальный выпуск журнала, посвященный 45-летию основания ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. В ознаменование этой славной даты мы сочли возможным составить весь выпуск из работ наших ученых – сотрудников Центра.

Институт трансплантации органов и тканей был образован в 1969 году с целью разработки новых подходов к лечению наиболее тяжелых заболеваний человека. И сейчас, спустя почти полвека, хочется сказать, что мы гордимся нашим прошлым. Основание и становление Центра тесно связано с именами выдающихся российских ученых: академика Бориса Васильевича Петровского, академика Глеба Михайловича Соловьева, и конечно, академика Валерия Ивановича Шумакова, который более 30 лет возглавлял наш Центр и стал основателем современной отечественной трансплантологии.

Мы уверены в сегодняшнем дне. Залогом наших успехов в настоящем и будущем является сложившийся коллектив

специалистов с высочайшим профессиональным уровнем и творческим потенциалом, с высокой врачебной ответственностью.

Мы развиваемся и с оптимизмом смотрим в будущее: завершается строительство новых корпусов, ввод которых расширит наши возможности в биомедицинских исследованиях и позволит увеличить объем и качество оказания высокотехнологичной медицинской помощи соотечественникам. Уже сегодня мы закладываем основы успешного завтра.

Подбор статей, включенных в юбилейный номер, охватывает далеко не полный спектр исследований и результатов, заслуживающих внимания и достойных быть представленными на его страницах. Мы рассчитываем, что он позволит составить некоторое представление о направленности, методическом и технологическом уровне, а также результатах исследований, которые проводятся в нашем Центре: здесь опубликованы работы, посвященные клинической трансплантологии, разработке искусственных и биоискусственных органов, регенеративной медицине.

*С уважением
главный редактор журнала,
директор ФГБУ «Федеральный научный центр
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России,
главный специалист трансплантолог Минздрава России,
председатель Российского трансплантологического общества,
академик РАН*



С.В. Готье

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-5-13

ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ИННОВАЦИИ В БИМЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ (VII Всероссийский съезд трансплантологов)

Шевченко О.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава
России, Москва, Российская Федерация

Кафедра трансплантологии и искусственных органов Первого Московского государственного
медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, РФ

HIGH TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND INNOVATIONS IN BIOMEDICAL SCIENCE (VII All-Russian Congress of transplantologists)

Shevchenko O.P.

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Department of Transplantology and Artificial Organs of I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University, Moscow, Russian Federation

28–30 мая 2014 года в Москве состоялся VII Всероссийский съезд трансплантологов (в соответствии с п. 27 Плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2014 год, утвержденного приказом Минздрава России от 31 марта 2014 г. № 146, и с приказом Минздрава России от 20 мая 2014 года № 226).

В работе VII съезда, как и в предшествующих всероссийских форумах трансплантологов, приняли участие ученые, врачи, организаторы здравоохранения, главные внештатные специалисты-трансплантологи из большинства регионов России, ведущие российские и зарубежные специалисты в области клинической и экспериментальной трансплантологии, а также смежных специальностей, предста-



Открытие VII Всероссийского съезда трансплантологов



Выступление академика РАН С.В. Готье на открытии съезда

вители профессиональных медицинских обществ и ассоциаций, индустрии медицинской техники и фармацевтических препаратов.

В адрес участников съезда было зачитано приветствие Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой.

В рамках съезда прошли пленарные и секционные заседания, мастер-классы с трансляцией из операционной, лекции, «круглые столы», IV Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», анализ редких клинических наблюдений. Научная программа съезда включала научные доклады и выступления, представленные ведущими российскими и зарубежными учеными и клиницистами, организаторами здравоохранения, в которых были затронуты вопросы, касающиеся состояния проблемы оказания трансплантологической помощи в регионах Российской Федерации; организационно-правовых, социальных и этических аспектов донорства органов; клинической трансплантации органов; регенеративной медицины и клеточных технологий; создания биоискусственных органов, систем вспомогательного кровообращения и искусственного сердца.

Доклад академика РАН С.В. Готье на открытии съезда «Трансплантология сегодня: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке» как нельзя более точно отразил суть и современное состояние этой области медицины и биомедицинской науки, сочетающей и активно аккумулирующей все новое, трансформирующей результаты исследований в новые возможности лечения, тесно связанной с технологиями регенеративной медицины и разработками в области искусственных органов.

На заседании «Трансплантация у детей: невозможное – возможно» доложены результаты исследований, посвященных трансплантации печени и почки у детей (Петр Каличинский, Республика Польша; А.Л. Валов, Москва), представлен уникальный опыт АВ0-несовместимых трансплантаций печени детям раннего возраста (И.Е. Цирульников, Москва), доложены результаты по трансплантации сердца детям старшей группы коллективом ученых из Санкт-Петербурга (М.Л. Гордеев, М.А. Карпенко, Г.В. Николаев и др.). На том же заседании академик РАН С.В. Готье провел мастер-класс с многозначительным названием: «Решение нерешимой

Шевченко Ольга Павловна – д. м. н., проф., заместитель директора по научной работе, заведующая отделом регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Павловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

Shevchenko Olga Pavlovna – prof., Head of Dpt. Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

For correspondence: Shevchenko Olga Pavlovna. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

проблемы», в котором раскрыл секреты и поделился опытом выполнения билиарной реконструкции при трансплантации левого латерального сектора печени детям.

Заседание «Клинический опыт трансплантации: ключ с правом передачи» включало не только доклады, посвященные трансплантации сердца (Ю.П. Островский, Республика Беларусь), сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (М.Ш. Хубутия, А.В. Пинчук, Москва), эндовидеоассистированным операциям при трансплантации

почки (Д.В. Перлин, Москва), но и прямую трансляцию из операционной Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова, где участники съезда наблюдали в режиме реального времени выполнение операции родственной трансплантации почки, с комментарием профессора Я.Г. Мойсюка (Москва).

Живой интерес участников вызвали заседания «Клинические наблюдения: необычные случаи, нестандартные решения», «Профилактика и лечение отторжения: по тонкому льду» и др.



Рабочий момент заседания «Клинический опыт трансплантации: ключ с правом передачи»



Живой интерес участников вызвали заседания «Клинические наблюдения: необычные случаи, нестандартные решения»

Традиционно в съездах трансплантологов принимают участие ведущие зарубежные ученые и клиницисты.

На VII Всероссийском съезде трансплантологов с докладом «Роль трансплантации печени при лечении опухолей печени у детей» выступил руководитель отделения детской хирургии и трансплантации органов Детского мемориального оздоровительного института Республики Польша Петр Каличинский.

С докладами также выступили профессор кафедры прикладной химии и биотехнологии / молекулярной науки и технологии / биомедицинской инженерии университета Аджу Республики Южная Корея Ки Донг Пак («Инъекционные гидрогели для регенерации тканей»), профессор университетской клиники «Медицинский учебный госпиталь», хирург отделения общей хирургии и трансплантации печени Департамента трансплантации печени, гепатологии и инфекционных заболеваний университетской клиники в Пизе (Италия) Паоло Симоне («Современные проблемы иммуносупрессии при трансплантации печени. Фокус на функцию почек») и директор центра трансплантации почки медицинского факультета Вашингтонского университета (США) Даниэль Бреннан («Современные подходы в выборе оптимального режима индукции иммуносупрессии»).

Сложившаяся традиция проведения совместных мероприятий Российского трансплантологического общества с международными профессиональными ассоциациями и обществами с участием ведущих зарубежных специалистов является одним из важных шагов на пути формирования позитивного

имиджа, укрепления авторитета российской науки и отечественных ученых в мировом научном сообществе.

Регенеративная медицина тесно связана с проблемами трансплантологии. Следует отдать должное организаторам и участникам заседаний «Биоматериалы для тканевой инженерии и регенеративной медицины» и «Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины», на которых были представлены яркие работы ведущих научных школ академика В.А. Ткачука, профессора А.В. Васильева, профессора В.И. Севастьянова и др. Доклады участников съезда из Москвы, Уфы, Новосибирска, Кемерово, Томска, Санкт-Петербурга отражали широкий спектр и современный уровень исследований в области тканевой инженерии, клеточных технологий. Лекция профессора Ки Донг Пака (Южная Корея) была посвящена технологическим аспектам регенеративной медицины.

Заседание по проблеме искусственных органов «Системы вспомогательного кровообращения: воплощение идеи» было посвящено отечественным системам вспомогательного кровообращения, в разработке и внедрении которых в последние годы достигнуты значительные успехи.

Отдельно следует отметить традиционную и очень важную составляющую съездов трансплантологов – пленарные заседания «Научные школы и новые имена». Лидеры научных школ, авторитетные ученые представляют профессиональному сообществу своих учеников.

Профессор Ю.П. Островский представил молодого ученого И.А. Гребенюка, который доложил



Профессор Петр Каличинский и академик РАН С.В. Готье в президиуме съезда



Выступление профессора Ки Донг Пака (Южная Корея) на заседании
«Биоматериалы для тканевой инженерии и регенеративной медицины»

результаты исследований хирургического лечения хронической сердечной недостаточности.

Профессор А.О. Шевченко представил молодого ученого А.А. Насырову, которая рассказала о результатах пилотного исследования, раскрывающего особенности ремоделирования периферических артерий у пациентов после трансплантации сердца.

Член-корр. РАМН, профессор В.А. Порханов представил молодого ученого А.Ю. Попова, проанализировавшего результаты трансплантации

трупной печени в краевой клинической больнице № 1 города Краснодара.

Профессор В.И. Севастьянов представил молодого ученого Е.Г. Кузнецову, исследующую микроэмульсионные системы трансдермального переноса лекарственных веществ.

К открытию съезда были приурочены общественные акции, направленные на поддержание развития клинической трансплантологии в нашей стране. Почетным знаком «Дарящему часть себя» за



Выступление профессора Ю.П. Островского



Академик РАН С.В. Готье поздравляет А.Ю. Попова, участника конференции «Научные школы и новые имена»

гуманизм и самопожертвование были награждены пациенты, ставшие родственными донорами почки и части печени ради спасения жизни своих родных. Почетные гости съезда приняли участие в торжественном открытии детской комнаты в клинике ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, где родители смогут находиться вместе со своими детьми, ожидающими операции.

В рамках съезда 28 мая в Олимпийском комплексе «Лужники» состоялась общественная акция «Люди ради людей» – дружеский футбольный матч. На поле

вышли игроки, перенесшие трансплантацию донорских органов – сердца, почки, печени. В составе команд также были родственные доноры, отдавшие почку или часть печени ради спасения своих близких, врачи-трансплантологи, известные спортсмены, посчитавшие своим долгом поддержать тех, кто уже перенес трансплантацию, и тех наших сограждан, кто еще нуждается в спасении.

Подводя итоги и оценивая результаты VII Всероссийского съезда, можно с уверенностью сказать, что всероссийские форумы трансплантологов – яр-



В рамках съезда 28 мая в Олимпийском комплексе «Лужники» состоялась общественная акция «Люди ради людей» – дружеский футбольный матч



Одна из важнейших задач организуемых общественных акций – содействовать консолидации всех слоев общества в формировании ответственного отношения к вопросам донорства органов и трансплантации

кие и значимые события современной научной и медицинской жизни России. Более того, состоявшийся VII съезд трансплантологов послужил яркой демонстрацией преемственности и развития традиций, создаваемых и формулируемых на протяжении многих лет. Основателем традиции проведения всероссийских трансплантологических съездов является академик В.И. Шумаков.

НЕМНОГО ИСТОРИИ

I Всероссийский съезд по трансплантологии и искусственным органам состоялся 8–10 сентября 1998 года по инициативе Валерия Ивановича Шумакова, директора НИИ трансплантологии и искусственных органов. Это событие имело принципиальное значение при становлении трансплантологии как самостоятельного направления отечественной медицинской науки и практики. Первый съезд трансплантологов позволил получить первый опыт масштабного системного анализа научных достижений в этой области, объединить отечественных ученых и практиков в профессиональное сообщество, предоставил возможность живого общения и обмена опытом. В 2002 и 2005 годах состоялись II и III всероссийские съезды по трансплантологии и искусственным органам, ставшие неотъемлемыми компонентами фундамента, заложенного В.И. Шумаковым в основание современной российской трансплантологии.

IV съезд впервые проходил в отсутствие лидера отечественной трансплантологии. Он открылся 9 ноября 2008 года – в день, когда В.И. Шумакову

должно было исполниться 77 лет, и был посвящен памяти этого великого человека.

Новое руководство института трансплантологии в лице директора Сергея Владимировича Готье, опираясь на поддержку коллектива, не только не утратило начавших формироваться традиций, но укрепило и творчески развивало их все последующие годы.

ШУМАКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

Но вернемся к истории. Каждый очередной съезд – это возможность представить современное состояние и новейшие достижения в области науки и практики; произвести анализ организационных и правовых аспектов донорства и реализации трансплантологической помощи населению нашей страны на очередном этапе развития.

В рамках V съезда были организованы Первые Шумаковские чтения, посвященные сердечно-сосудистой хирургии и трансплантации сердца. Впоследствии проведение Шумаковских чтений стало традицией.

Всероссийская конференция с международным участием «Вторые Шумаковские чтения» состоялась 9 ноября 2011 г. в день 80-летия со дня рождения Валерия Ивановича Шумакова. Она была посвящена основным направлениям трансплантологии и искусственных органов, сердечно-сосудистой хирургии, в развитие которых Валерий Иванович вложил так много души, интеллекта, энергии. В Шумаковских чтениях приняли участие ученики и последователи В.И. Шумакова – все те, кому он



Торжественное открытие памятника академику В.И. Шумакову

предоставлял свободу творческого поиска, зажигал, закалял и формировал их профессионализм, обладая необычайной целеустремленностью, широтой научного видения, неукротимой волей и энергией. В сквере Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова состоялось торжественное открытие памятника академику В.И. Шумакову.

III Шумаковские чтения проводились в мае 2013 г. в рамках Первого российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов» и были посвящены вопросам трансплантации органов в регионах России. Среди участников чтений – специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Краснодара, Волгограда, Н. Новгорода, Иркутска, Самары, Кемерово. Обсуждались проблемы доступности и улучшения результатов трансплантации, оценки качества жизни больных с пересаженными органами.

I РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ»

Первый Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов» состоялся 29–31 мая 2013 г.

Обширная программа Конгресса включала ряд конференций, каждая из которых представляла самостоятельный интерес и значение, а все вместе они позволили составить общую картину состояния, проблем и перспектив развития трансплантологии в нашей стране. В рамках Конгресса прошли IV Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», I Российский образовательный форум «Трансплантология и донорство органов в программах высшего и дополнительного профессионального образования», III Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», конференция «Регенеративная медицина и клеточные технологии», III Шумаковские чтения, лекции, «круглые столы», состоялось 2-е совещание рабочей группы первого многоцентрового научно-клинического исследования «БАЗАЛЬТ» (Биомаркеры в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов трансплантации сердца), организованного Российским трансплантологическим обществом.

УЧАСТИЕ ЗАРУБЕЖНЫХ УЧЕНЫХ В СЪЕЗДАХ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

Одной из важнейших задач является содействие укреплению международного сотрудничества в об-

ласти трансплантологии. Участие ведущих зарубежных ученых в работе всероссийских трансплантологических съездов стало еще одной традицией. Безусловно, интересным и полезным является опыт проведения первых совместных заседаний Европейского общества трансплантации органов (ESOT) и Российского трансплантологического общества в рамках V съезда. В работе VI съезда приняли участие президент Всемирного трансплантологического общества Френсис Дельмонико (США), секретарь Совета Всемирного трансплантологического общества Габриэль Данович (США), ведущие ученые из Германии, Португалии, Чехии. Результатом этого участия явились не только яркие лекции лидеров мирового научного сообщества, посвященные организационным, этическим и медицинским проблемам трансплантологии, но и рабочие встречи с участием руководителей Министерства здравоохранения, ведущих специалистов и организаторов здравоохранения с обсуждением вопросов донорства и трансплантации органов.

На Первом Российском национальном конгрессе трансплантологов выступил с лекцией «Донорская служба: организационные аспекты» медицинский советник по трансплантологии Всемирной организации здравоохранения Жозе Р. Нуньес. С лекциями также выступили профессор кафедры хирургических болезней факультета общей хирургии и трансплантации органов Римского католического университета (Италия) Габриэль Сганга («Грибковые инфекции

у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию») и руководитель отделения трансплантационной и клинической иммунологии клиники университета г. Тур (Франция) Ивон Лебранчу («Выбор тактики индукционной терапии при трансплантации почки у реципиентов высокого риска»).

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ И НОВЫЕ ИМЕНА

Конференция молодых ученых «Научные школы и новые имена» – еще одна традиция. Молодым ученым представляется возможность доложить результаты своих работ на таком авторитетном форуме, как Всероссийский съезд трансплантологов, лидерам научных школ представляется возможность рекомендовать своих учеников профессиональному сообществу. Опыт состоявшихся четырех подобных конференций показал эффективность и полезность такой формы подготовки научных кадров.

В 2014 году исполняется 45 лет со дня основания ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России. В честь этого события состоится IV Шумаковские чтения, главной темой которых будет обсуждение достижений и проблем в области трансплантации сердца. Это торжественное мероприятие станет еще одним этапом в сохранении традиций, связанных с проведением всероссийских съездов трансплантологов.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-14-22

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ РЕШЕНИЯ ПО ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И СВОЕВРЕМЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Готье С.В.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Саитгареев Р.Ш.¹, Шумаков Д.В.¹, Захареви́ч В.М.^{1, 2}, Спирина Е.А.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: проанализировать подходы к предтрансплантационному ведению потенциальных реципиентов сердца, критериям сердечного донорства, направленным как на уменьшение летальности в листе ожидания, так и на увеличение объема и повышение результативности оперативных вмешательств по пересадке сердца. **Методы и результаты.** Исследование включает 285 ТС, проведенных в 2008–2013 гг. Выполнены анализ и сравнение групп реципиентов с применением предтрансплантационной механической поддержки кровообращения, использованием субоптимальных доноров (старше 40 лет; с гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ); перенесших сердечно-легочную реанимацию; со сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция изгнания ЛЖ < 40%); с потенциально корригируемой патологией клапанного аппарата сердца и коронарных артерий; а также выполнение трансплантаций пациентам высокого риска (старше 60 лет, наличие высокой предтрансплантационной легочной гипертензии (ЛГ), ранее оперированным на открытой грудной клетке). **Заключение.** Предложенные научно-технологические и организационные решения сделали возможным своевременное выполнение ТС пациентам с неминуемым летальным исходом вследствие необратимой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: трансплантация сердца, донорство органов, ЭКМО, потребность в трансплантации органов.

SCIENTIFIC, TECHNOLOGICAL AND ORGANIZATIONAL DECISIONS TO INCREASE EFFICIENCY AND TIMELINESS OF HEART TRANSPLANTATION

Gautier S.V.^{1, 2}, Poptsov V.N.¹, Saitgareev R.Sh.¹, Shumakov D.V.¹, Zakharevich V.M.^{1, 2}, Spirina E.A.¹

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

Aim. To analyze approaches to pretransplant treatment of potential heart recipients and heart donation criteria, directed to reduction of mortality on a waiting list and to increase of volume and efficiency of heart transplantations. **Methods and results.** Data on 285 HT recipients (performed in 2008–2013) were analyzed. The analysis and comparison of patients with circulatory support before heart transplantation, using «high-risk» donors (aged over 40 years, with left ventricular hypertrophy ≥ 1.5 cm, after cardiopulmonary resuscitation, with the reduced systolic function of the left ventricle (< 40%), with potentially repair pathology of the heart valve and coronary arteries); to high risk recipients (over 60 years, with high pulmonary hypertension and earlier operated) were made. **Conclusion.** The proposed scientific, technological and organizational solutions made possible the timely performance of heart transplantation to patients with an inevitable lethal outcome as a result of heart failure.

Key words: heart transplantation, organ donation, ECMO, donor resource.

Несмотря на то что в мире ежегодно осуществляется около 6000 трансплантаций сердца (ТС), количество пациентов, нуждающихся в радикальном лечении терминальной застойной сердечной недостаточности (ЗСН), в несколько десятков раз превышает число выполняемых пересадок сердца [1]. В этой связи актуальным становится совершенствование лечебных методов (в том числе механической поддержки кровообращения), направленных на уменьшение летальности пациентов на этапе ожидания ТС, а также разумное расширение критериев сердечного донорства, способствующие увеличению количества и своевременности выполнения операций по пересадке сердца [2–4].

В последние годы (2008–2013) в связи с многократным (в 5 раз) увеличением числа пациентов, обращающихся в ФНЦТИО с целью выполнения ТС, были существенным образом пересмотрены подходы к предтрансплантационному ведению потенциальных реципиентов сердца и расширены критерии сердечного донорства, направленные как на уменьшение летальности в листе ожидания, так и на увеличение объема и повышение результативности выполняемых оперативных вмешательств по пересадке сердца (рис. 1).

Целью исследования явился анализ эффективности предпринятых научно-технологических и организационных мер, направленных на повышение эффективности и своевременности выполнения ТС.

За анализируемый период (2008–2013 гг.) было выполнено 285 ТС, включая 12 ретрансплантаций сердца и 5 трансплантаций сердечно-легочного комплекса (рис. 2).

Рост количества ежегодно выполняемых ТС сопровождался увеличением доли пациентов, нуждавшихся в срочном ее выполнении, что соответствовало статусу UNOS 1A неотложности осуществления пересадки сердца (рис. 3).

Для предотвращения летальных исходов потенциальных реципиентов сердца с быстро про-

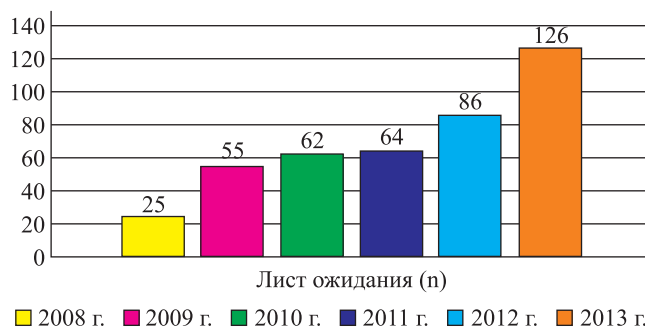


Рис. 1. Динамика количества пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации сердца (n = 418)

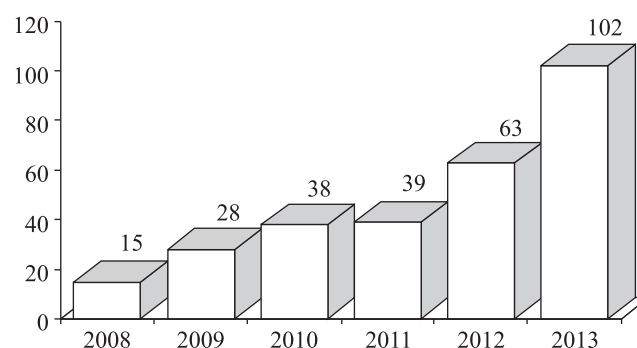


Рис. 2. Динамика выполнения ТС в ФНЦТИО (n = 285)

Готье Сергей Владимирович – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологических программ, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра. *Сайтгареев Ринат Шакирьянович* – д. м. н., профессор, заведующий отделом кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Шумаков Дмитрий Валерьевич* – д. м. н., проф., член-корр. РАН, заведующий отделением сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения, сложных нарушений ритма сердца и электростимуляции того же центра. *Захареви́ч Вячеслав Мефодиевич* – д. м. н., врач-кардиохирург того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Спирина Екатерина Александровна* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра.

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. +7 (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru.

Gautier Sergey Vladimirovich – academician of the RAS, professor, Director of V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; Head of Department of Transplantology and artificial organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Poptsov Vitaliy Nikolaevich* – prof., Head of Anesthesia and Intensive Care Department at the same center. *Saitgareev Renat Shakirianovich* – prof., Head of Cardiac Surgery and Heart – Lung Transplantation Department at the same center. *Shumakov Dmitry Valerievich* – prof., corresponding member of the RAS, Head of Cardiac Surgery, circulatory support complex arrhythmias and pacing Department at the same center. *Zakharevich Vyacheslav Mefodievich* – physician-heart surgeon of cardiac surgery № 2 Division at the same center; prof., Department of Transplantology and artificial organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Spirina Ekaterina Aleksandrovna* – physician anesthesiologist of anaesthesiology and intensive therapy Department at the same center.

For correspondence: Poptsov Vitaliy Nikolaevich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. +7 (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru.

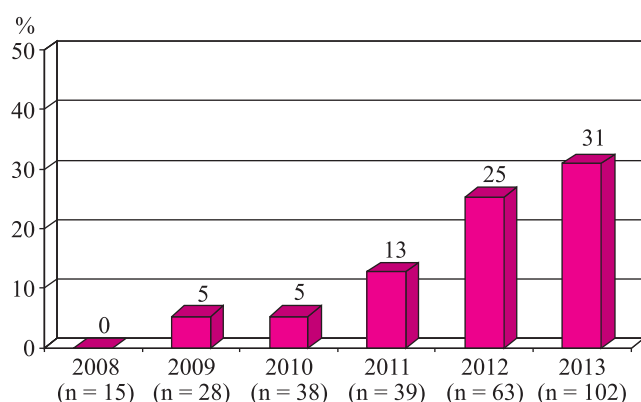


Рис. 3. Динамика частоты выполнения ТС реципиентам со статусом UNOS 1A неотложности пересадки сердца (n = 285)

грессирующими необратимыми расстройствами системной гемодинамики, резистентными к медикаментозной кардиотонической и вазоактивной терапии, было расширено предтрансплантационное использование механической поддержки кровообращения. В качестве ведущего метода вспомогательного кровообращения перед ТС использовалась периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) (рис. 4). За анализируемый период ВА ЭКМО применили у 53 (12,7%) из 418 пациентов из листа ожидания; 45 (84,9%) из этих пациентов была выполнена ТС. Продолжительность ВА ЭКМО пред ТС составила от 14 ч до 34 суток ($6,4 \pm 3,1$ суток). Доля реципиентов сердца с предтрансплантационной ВА ЭКМО в 2011 г. составила 5,1%, в 2012 г. – 17,5%, в 2013 г. – 19,6%.

С целью предотвращения развития или разрешения отека легких, обусловленного объемной перегрузкой левых отделов сердца на фоне периферической ВА ЭКМО, и повышения эффективности предтрансплантационной механической поддержки кровообращения применили чрескожное трансформальное (через бедренную вену) дренирование левого предсердия, что позволило у 29 (54,7%) из



Рис. 4. Применение ВА ЭКМО в качестве меры предтрансплантационной механической поддержки кровообращения

53 пациентов обеспечивать дополнительную разгрузку левых отделов сердца (рис. 5) [5]. В качестве дренажной левопредсердной канюли использовали стандартную венозную ЭКМО-канюлю (15, 17 или 19 F, длина 43,2 см), инкорпорируемую в венозную часть экстракорпорального контура ЭКМО, что обеспечило одновременный забор крови из нижней полой вены и левого предсердия (рис. 6).

Учитывая рост числа пациентов, ожидающих ТС, в том числе с использованием механической поддержки кровообращения, были предприняты организационные шаги, способствовавшие увеличению количества выполняемых операций по пе-

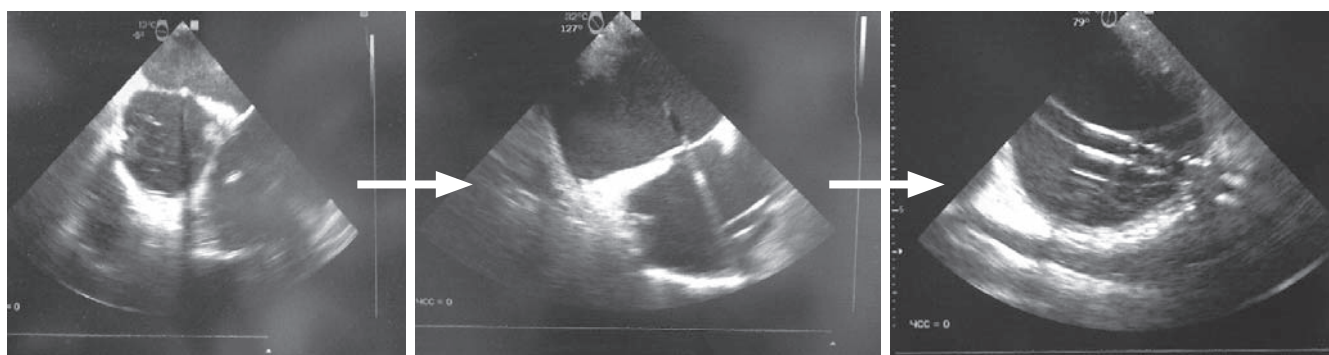


Рис. 5. Чрескожная трансформальная пункция и канюляция левого предсердия при проведении периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца

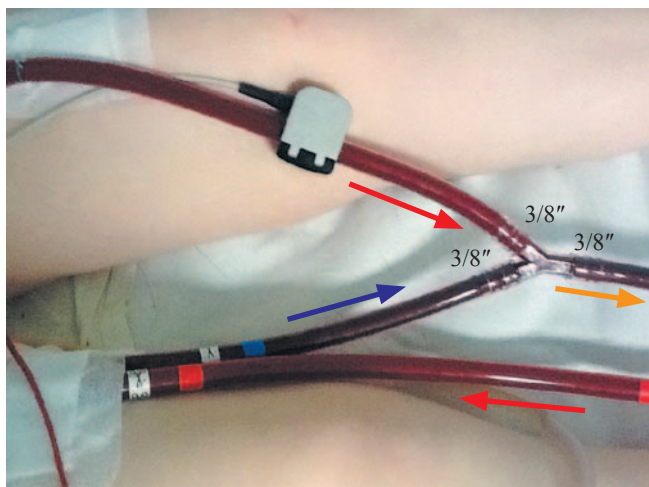


Рис. 6. Экстракорпоральный контур при сочетанном дренировании крови из правого и левого предсердий во время проведения периферической ВА ЭКМО. Чрескожная трансфеморальная канюляция ЛП. Дренаж крови из левого предсердия 0,9–2,0 (1,5 ± 0,2) л/мин

пересадке сердца. Ведущим направлением явилось аргументированное расширение критериев сердечного донорства, которое включало использование для трансплантации сердца от доноров старше 40 лет; в том числе с гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ); перенесших сердечно-легочную реанимацию; со сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция изгнания ЛЖ < 40%); с потенциально корригируемой патологией клапанного аппарата сердца и коронарных артерий. Расширение критериев сердечного донорства базировалось на успешном опыте выполнения подобных ТС, накопленном ведущими трансплантационными центрами мира [2, 6, 7].

Расширенные критерии сердечного донорства:

- возраст донора > 40 лет;
- гипертрофия миокарда донорского сердца $\geq 1,5$ см;
- донорское сердце после сердечно-легочной реанимации;
- донорское сердце со сниженной систолической функцией левого желудочка (ФИ < 40%);
- донорское сердце с потенциально корригируемой клапанной патологией сердца;
- предполагаемая ишемия миокарда более 4 ч;
- гипернатриемия > 170 ммоль/л или гипонатриемия < 130 ммоль/л;
- сердечные доноры с длительным (более 7 суток) лечением в ОРИТ;
- сердечные доноры с респираторной и циркуляторной поддержкой с помощью ЭКМО;
- АВ0-несовместимая трансплантация сердца.

Ведущим направлением либерализации критериев сердечного донорства стало использование сердца от доноров старше 40 лет. Ежегодный

рост числа ТС сопровождался как увеличением ($p < 0,05$) среднего возраста сердечного донора с $28,3 \pm 2,2$ (2008 г.) до $43,2 \pm 3,4$ года (2013 г.), так и доли сердечных доноров старше 40 лет – с 13,3 (2008 г.) до 54,9% (2013 г.). С 2011 г. начали использовать сердце от доноров 50 и старше лет, доля которых в 2013 г. составила 18,3%. Необходимо отметить, что в последние годы увеличение доли возрастных сердечных доноров стало закономерной реальностью в условиях высокой потребности в выполнении ТС. По данным регистра ISHLT (2012 г.), средний возраст и медиана возраста сердечного донора в Европе составила соответственно 40,2 и 42,0 года [2], что соответствует практике пересадки сердца в Европе, где 28% ТС осуществляется от сердечных доноров 50 и старше лет. Учитывая повышенный риск трансплантаций от таких доноров, подобные операции выполнялись пациентам (в 63%) с крайней степенью неотложности ТС (статус 1A-B UNOS). В условиях невозможности выполнения коронароангиографии у большинства сердечных доноров 40 и старше лет повышалась вероятность ТС с предсуществующим атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Однако тщательное обследование данной категории сердечных доноров, включая квалифицированную пальпаторную оценку коронарных артерий во время эксплантации, в 92% наблюдений позволило предотвратить непреднамеренную трансплантацию атеросклеротического поражения коронарных артерий. Госпитальная летальность при ТС от доноров 40 и старше лет составила 13,9%.

Единого мнения о пригодности использования донорских сердец с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) для ТС нет. Более ранние исследования показали, что ТС с ГМЛЖ $\geq 1,2$ см сопряжена с риском развития осложнений как в раннем, так и отдаленном посттрансплантационных периодах (ранняя дисфункция, ускоренное развитие болезни коронарных сосудов пересаженного сердца) [6, 8]. Однако отдельные зарубежные исследования продемонстрировали удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты ТС донорского сердца с толщиной миокарда ЛЖ 1,2–1,5 и более см [9]. В последние годы приобретен определенный опыт ($n = 22$) выполнения ТС с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) 1,5–2,0 ($1,63 \pm 0,04$) см пациентам, как правило, нуждавшимся в неотложном ее выполнении. Разработанный протокол досконального обследования, кондиционирования сердечного донора и ведения реципиентов в ранние сроки после ТС позволил достичь удовлетворительных результатов при пересадке сердца (госпитальная летальность 4,5%) с выраженной ГМЛЖ.

Начиная с мая 2012 г. было выполнено 8 ТС с предварительной реконструкцией клапанного аппарата донорского сердца реципиентам, нуждавшимся в неотложной ТС и имевшим крайне неблагоприятный прогноз выживаемости без выполнения пересадки. Причинами порока митрального клапана донорских сердец были дегенеративная митральная недостаточность (в 7 случаях) и в одном случае – стеноз митрального клапана. Для восстановления компетентности митрального клапана донорского сердца применялись сочетания различных вариантов реконструкции: 1) шовная пластика расщепленной задней створки ($n = 4$); 2) протезирование хорд к передней створке ($n = 3$); 3) митральная комиссуротомия, папиллотомия, плоскостная резекция створок ($n = 1$). Во всех случаях в обязательном порядке вмешательства на митральном клапане дополнялись аннулопластикой полужесткими опорными кольцами «МедИнж», размеры которых варьировали с 30 по 36. В трех случаях коррекция митрального порока была дополнена шовной аннулопластикой трикуспидального клапана. По данным постперфузионной интраоперационной транспищеводной ЭхоКГ, регургитации на реконструированных митральных и трикуспидальных клапанах не отмечено ни в одном случае, а средне-диастолические градиенты на митральном клапане не превышали 3,9 мм рт. ст. Таким образом, использование возможностей реконструктивной хирургии клапанного аппарата донорского сердца способствовало увеличению количества донорских сердец, пригодных для экстренной трансплантации.

Возможности успешного выполнения ТС от доноров, перенесших сердечно-легочную реанимацию, в том числе и длительностью более 15 мин, продемонстрированы несколькими исследованиями [7]. За период 2008–2013 гг. в Центре из 285 ТС выполнено 14 (4,9%) от доноров, подвергшихся сердечно-легочной реанимации длительностью от 3 до 15 ($8,6 \pm 0,6$) мин. Только в 1 (7,1%) из 14 наблюдений развилась ранняя дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая выполнения ретрансплантации. Госпитальная летальность у данной категории реципиентов сердца составила 7,1% и не была напрямую связана с особенностями донорского сердца.

Одним из направлений увеличения донорского пула явилось использование различных методик ЭКМО (вено-венозная или вено-артериальная) для поддержки газообменной (прежде всего оксигенирующей) функции легких при кондиционировании потенциальных сердечных доноров, риск остановки сердца у которых крайне высок из-за выраженной артериальной гипоксемии [10]. Наш опыт включает выполнение двух ТС от мультиорганных доноров, у которых периферическая ВА ЭКМО была использо-

вана для коррекции выраженной артериальной гипоксемии и профилактики расстройств системной гемодинамики.

Выполнение ТС у 16 (5,6%) из 285 пациентов с длительным (более 4 ч) сроком ишемии трансплантата – $164,0-6,7$ ($4,7 \pm 0,2$) ч – сопровождалось госпитальной летальностью 12,5% ($n = 2$). Несмотря на риск развития ранней дисфункции сердечного трансплантата при ТС от доноров с гипернатриемией более 170 ммоль/л, посттрансплантационный период у данной категории реципиентов ($n = 17$; 5,6%) протекал удовлетворительно. Госпитальная летальность составила 0%.

Развитие программы ТС было связано также с выполнением трансплантаций пациентам высокого риска: возраст старше 60 лет, наличие высокой предтрансплантационной легочной гипертензии (ЛГ), ранее выполненных кардиохирургических операций на открытой грудной клетке и других факторов.

Выполнение ТС пожилым реципиентам было сопряжено с более высоким риском инфекционных, неврологических, почечных, полиорганных и других осложнений. У возрастных реципиентов чаще выявлялись дотрансплантационный сахарный диабет и проявления мультифокального атеросклероза, что может негативно повлиять на течение раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов. За анализируемый период в центре выполнено 43 (17,5%) ТС пациентам 60 и старше лет ($64,2 \pm 1,2$): 60–69 лет ($n = 39$) и 70 и более лет ($n = 4$). Госпитальная летальность среди реципиентов 60 и старше составила 87,5%.

У 24 (8,4%) пациентов ТС явилась повторным оперативным вмешательством на открытой грудной клетке и полости перикарда. Ранее этим пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства в условиях искусственного кровообращения: прямая реваскуляризация миокарда ($n = 20$), протезирование митрального клапана ($n = 2$), протезирование аортального клапана ($n = 2$). Из 24 реципиентов четыре перед ТС нуждались в механической поддержке кровообращения (периферическая ВА ЭКМО). По сравнению с пациентами, у которых ТС являлась первичным оперативным вмешательством на органах грудной клетки, у данной категории реципиентов операция по пересадке сердца была длительнее (в среднем на 2,2 ч), сопровождалась большей периоперационной кровопотерей и объемом трансфузионной терапии, частотой выполнения рестернотомий (12,5%). Однако несмотря на это, течение раннего посттрансплантационного периода было благоприятным, 91,6% ($n = 22$) были выписаны из клиники.

Высокая предтрансплантационная вторичная легочная гипертензия (ЛГ) традиционно считает-

ся фактором риска развития тяжелой правожелудочковой дисфункции сердечного трансплантата [11–13]. При целенаправленной дооперационной подготовке с использованием средств медикаментозной (инодилаторы, силденафил и др.) и/или механической поддержки кровообращения (системы левожелудочкового обхода), приводящей к объемной разгрузке и снижению давления в левом предсердии, у многих пациентов удавалось существенно уменьшить выраженность пограничной ЛГ и тем самым сделать возможным успешное выполнение ортотопической ТС [14, 15]. При дотрансплантационном обследовании у 61 (21,4%) из 285 пациентов была диагностирована высокая ЛГ: систолическое давление легочной артерии (СДЛА) $> 60 - 69 \pm 3$ (61–83) мм рт. ст., транспульмональный градиент (ТПГ) $> 15 - 19 \pm 1$ (16–32) мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 5 уд. – $7,3 \pm 0,4$ (6,0–11,8) ед. Вуда. При этом у 18 пациентов функциональные тесты с ингаляционным оксидом азота (иНО) не выявили существенного уменьшения (ниже пороговых значений) СДЛА, ТПГ и ЛСС. Пролонгированная медикаментозная терапия силденафилом (50–100 мг/сут) у этих пациентов привела к значимому снижению СДЛА, ТПГ и ЛСС и создала благоприятные гемодинамические условия для выполнения ортотопической ТС (рис. 7).

В 94,4% наблюдений у реципиентов с пограничной предтрансплантационной ЛГ отсутствовали проявления ранней дисфункции сердечного трансплантата, вызванной нарушениями насосной функции его правого желудочка. Только у одно-

го (5,6%) из 18 развилась тяжелая правожелудочковая недостаточность сердечного трансплантата, потребовавшая механической поддержки кровообращения обходом правого желудочка в течение 5 суток. В послеоперационном применении иНО (1–4 суток) нуждались только 5 (27,8%) реципиентов. Продолжительность лечения в ОРИТ и посттрансплантационного лечения в условиях стационара составила соответственно $4,8 \pm 0,5$ и 25 ± 3 суток. Госпитальная летальность ($n = 1$, или 5,6%) у данной категории реципиентов сердца не была связана с дисфункцией сердечного трансплантата. Таким образом, при правильной целенаправленной предтрансплантационной подготовке представляется возможным результативное выполнение ТС пациентам с пограничной легочной гипертензией.

Отсутствие подходящего АВ0-совместимого сердечного трансплантата для ургентной ТС явилось обоснованием для выполнения от АВ0-несовместимого донора пересадки сердца у 6 пациентов со статусом неотложности 1А – ВА ЭКМО ($n = 3$) и EXCOR ($n = 1$) – и 1В ($n = 2$) по UNOS (рис. 8). Несмотря на то что у всех реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде имелись гистохимические признаки ускоренного развития антителопосредованного отторжения (AMR), только в одном наблюдении (16,7%) оно явилось непосредственной причиной смерти пациента от тяжелой, иммунологически обусловленной дисфункции сердечного трансплантата. В целом госпитальная летальность в этой группе пациентов с АВ0-несовместимой ТС составила 33,3% ($n = 2$).

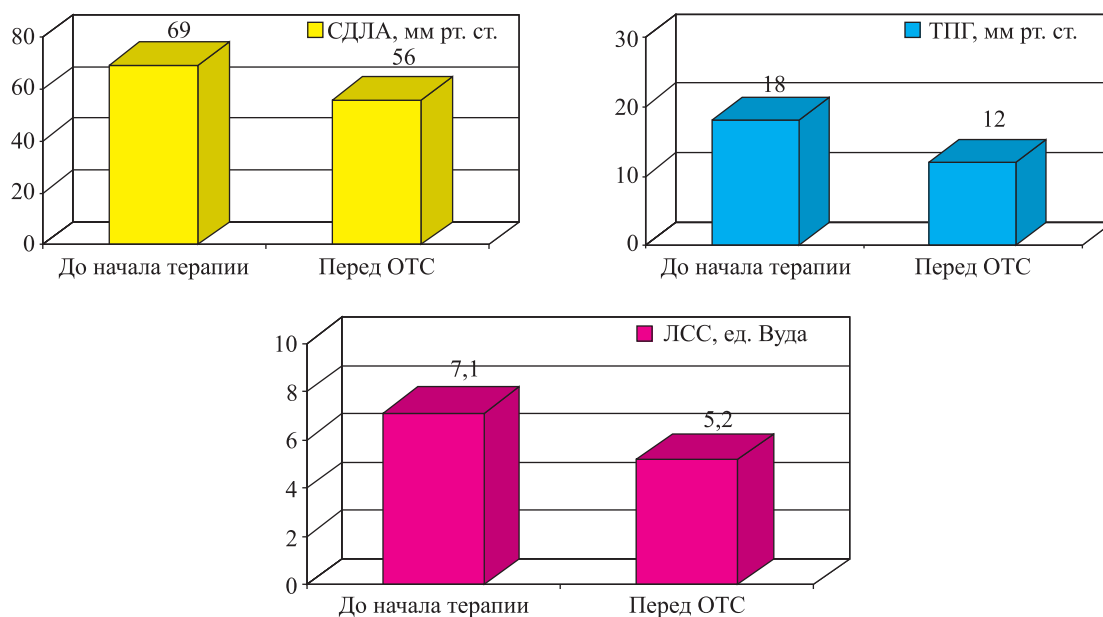


Рис. 7. Влияние длительной терапии силденафилом на выраженность предтрансплантационной легочной гипертензии ($n = 18$). Высокая предтрансплантационная ЛГ: СДЛА > 60 мм рт. ст., ТПГ > 15 мм рт. ст., ОЛСС > 5 ед. Вуда. СДЛА – систолическое давление легочной артерии; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

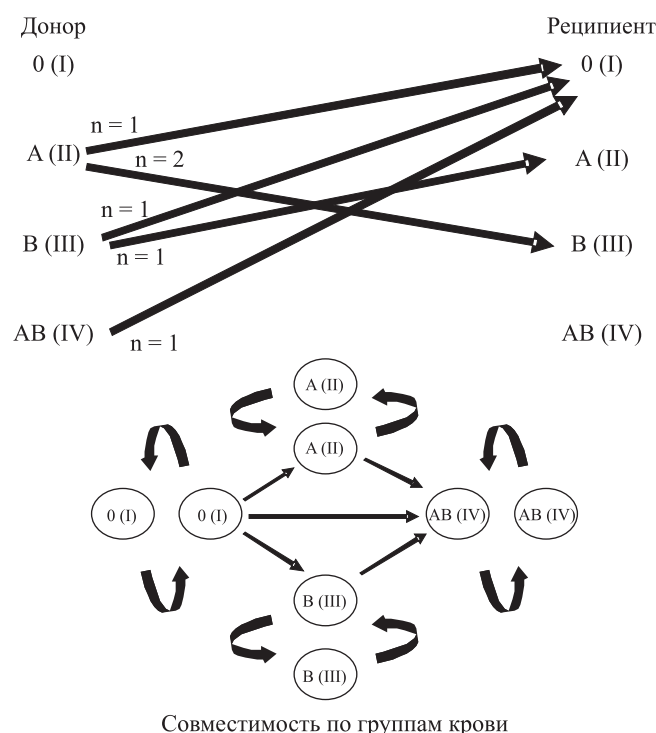


Рис. 8. ABO-несовместимая трансплантация сердца (n = 6)

Развитие ТС было сопряжено с необходимостью выполнения у части реципиентов повторных операций по пересадке сердца. По данным ISHLT, в 2006–2012 гг. доля ретрансплантаций сердца составила 2,5% [15]. В нашем центре всего было выполнено 13 (2,8% от общего количества ТС) ретрансплантаций сердца, в том числе 12 – за последние 5 лет, показаниями к которым являлись: болезнь коронарных артерий пересаженного сердца без возможности хирургической коррекции (n = 7); хроническое антителообусловленное отторжение трансплантата с нарушениями системной гемодинамики (n = 2); первичная дисфункция сердечного трансплантата (n = 4). Неотложность выполнения ретрансплантации сердца у 7 реципиентов соответствовала 1А статусу UNOS – ВА ЭКМО (n = 5) и бивентрикулярный обход (n = 2), у 6 реципиентов – 1В. Интервал между первичной и повторной ТС у реципиентов с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца или хроническим отторжением сердечного трансплантата составил $3,1 \pm 1,5$ года, у реципиентов с первичной дисфункцией сердечного трансплантата – $1,4 \pm 0,7$ суток.

В ранние сроки после ретрансплантации не было отмечено возникновения первичной дисфункции сердечного трансплантата, клеточного и антителообусловленного отторжения. В 3 наблюдениях потребовалось выполнение рестернотомии. Трое реципиентов умерли в разные сроки после ретрансплантации от полиорганной недостаточности и сепсиса. Необходимо отметить, что, по данным ISHLT, при выполнении ретрансплантации в ин-

тервале до 12 месяцев после первичной трансплантации одногодичная летальность составляет около 40%, при сроках наблюдения более 12 месяцев – от 16 до 20% [15].

В ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» выполнены первые две успешные трансплантации сердечно-легочного комплекса пациенткам (28 и 22 лет) с первичной легочной гипертензией и грубыми нарушениями насосной функции правого желудочка, сопровождавшимися быстро прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. Срок наблюдения за реципиентами более двух лет. Первый успешный опыт трансплантации сердечно-легочного комплекса в РФ показывает перспективность ее выполнения с целью эффективного лечения пациентов с необратимыми формами сочетанной сердечно-легочной патологии.

Увеличение доступности трансплантации сердца привело к резкому снижению летальности пациентов, находящихся в листе ожидания пересадки сердца в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова», – с 28,0 до 1,6% (рис. 9).

Разработка и внедрение мер, направленных на повышение доступности ТС в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова», привело не только к росту (в 6,8 раза) количества ежегодно выполняемых пересадок сердца, но и многократному (3,9 раза) уменьшению госпитальной летальности – с 26,7% (2008 г.) до 6,9% (2013 г.) (рис. 10, 11).

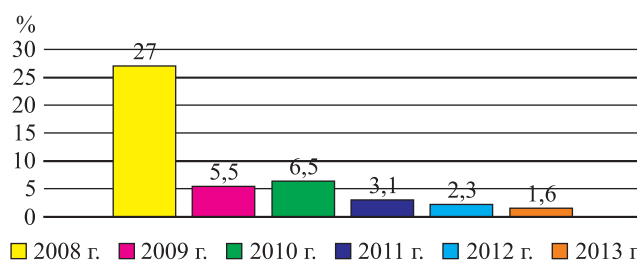


Рис. 9. Динамика смертности в листе ожидания трансплантации сердца в период 2008–2013 гг.

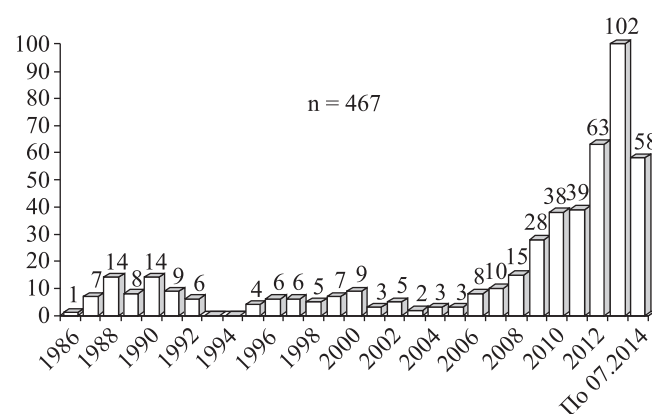


Рис. 10. Динамика выполнения ТС в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова»

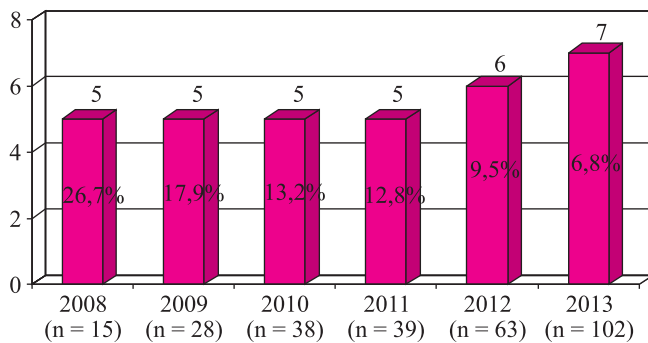


Рис. 11. Госпитальная летальность после трансплантации сердца в 2008–2013 гг. (n = 33, или 11,6%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе представлены научные, технологические и организационные подходы, принятые для повышения доступности ТС. Возрастающее количество пациентов, нуждающихся в пересадке сердца, явилось основной предпосылкой для разработки оригинальных подходов к расширению программы органного донорства, повышению эффективности лечения пациентов, находящихся в листе ожидания, снижению их летальности на этапе, предшествующем трансплантации, и улучшению непосредственных и отдаленных результатов самой операции.

Совершенствование организации органного донорства привело к многократному увеличению числа пригодных для трансплантации донорских сердец и создало предпосылки для увеличения числа выполняемых ТС как единственного радикального метода лечения больных с необратимой, застойной сердечной недостаточностью.

Обоснованное расширение критериев сердечного донорства способствует повышению доступности пересадки сердца и не оказывает отрицательного влияния на результаты операции. Кроме того, расширение возможности донорства обеспечило своевременное выполнение ТС пациентам, находящимся на механической поддержке кровообращения или имеющим высокий риск летального исхода. Представленные результаты показывают перспективность выполнения ТС от пожилых доноров, доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка, донорских сердец, перенесших сердечно-легочную реанимацию или имеющих потенциально корригируемую патологию клапанного аппарата. Внедрение хирургической коррекции клапанного аппарата применительно к донорскому сердцу позволило выполнить успешные ТС пациентам, большая часть из которых уже находилась на механической поддержке кровообращения.

На основе современных медицинских технологий разработаны собственные оригинальные принципы предтрансплантационного ведения по-

тенциальных реципиентов сердца с учетом выраженности сердечной недостаточности и риска летального исхода. Предложена и успешно применена методика периферической ВА ЭКМО как метода механической поддержки кровообращения у пациентов, нуждающихся в неотложном выполнении ТС. Разработаны дополнительные меры, направленные на повышение эффективности данного варианта поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца. Обоснован выбор метода активной разгрузки левых отделов сердца во время ВА ЭКМО с помощью чрескожного трансформаторного дренирования левого предсердия. Полученный опыт при трансплантации у пациентов с пограничной легочной гипертензией, старшего возраста и/или ранее перенесших кардиохирургические вмешательства на открытой грудной клетке показал возможность выполнения пересадки сердца у наиболее тяжелой категории пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Успешное выполнение трансплантации сердечно-легочного комплекса сделало реальным лечение пациентов с высокой легочной гипертензией и грубым нарушением насосной функции правого желудочка, ранее обреченных на летальный исход.

Таким образом, опыт последних лет показал, что предложенные научно-технологические и организационные решения сделали возможным своевременное выполнение ТС пациентам с неминуемым летальным исходом вследствие необратимой сердечной недостаточности.

Помимо научного, клинического, организационного и гуманного значения очевидна социально-экономическая эффективность предложенных решений, что позволяет расширить оказание данного вида высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Organ Donation and Transplantation Activities 2010. 2011; Available from: <http://www.transplant-observatory.org>.
2. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation-Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Oct; 31 (10): 1045–1051.
3. Barth E, Durand M, Heylbroeck C et al. Rossi-Blancher M. Extracorporeal life support as a bridge to high-urgency heart transplantation. *Clin Transplant*. 2012; 26 (3): 484–488.
4. Loisanche D, Hillion ML, Deleuze P et al. Extracorporeal circulation with membrane oxygenation as a bridge to transplantation in cardiac surgical patients. *Transplant Proc*. 1987; 19 (5): 3786–3788.
5. Готье СВ, Попцов ВН, Спирина ЕА. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в кардиохирургии

- и трансплантологии. М.: Триада, 2013: 160–174. *Gautier SV, Poptsov VN, Spirina EA*. Ekstrakorporal'naya membrannaya oksigenatsiya v kardiokhirurgii i transplantologii. М.: Триада, 2013: 160–174.
6. *Goland S, Czer LS, Kass RM et al*. Use of cardiac allografts with mild and moderate left ventricular hypertrophy can be safely used in heart transplantation to expand the donor pool. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (12): 1214–1220.
 7. *Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan VK*. Does cardiopulmonary arrest and resuscitation of heart donors ported inferior outcomes in heart transplantation recipients? *J Heart Lung Transpl*. 2013; 32: S94.
 8. *Aziz S, Soine LA, Lewis SL et al*. Donor left ventricular hypertrophy increases risk for early graft failure. *Transpl Int*. 1997; 10: 446–450.
 9. *Marelli D, Laks H, Fazio D, Moore S, Moriguchi J, Kobashigawa J*. The use of donor hearts with left ventricular hypertrophy. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19: 496–503.
 10. *Yang HY, Lin CY, Tsai YT, Lee CY, Tsai CS*. Experience of heart transplantation from hemodynamically unstable brain-dead donors with extracorporeal support. *Clin Transplant*. 2012; 26 (5): 792–796.
 11. *Lundgren J, Algotsson L, Kornhall B, Rådegran G*. Pre-operative pulmonary hypertension and its impact on survival after heart transplantation. *Scand Cardiovasc J*. 2014; 48 (1): 47–58.
 12. *Gude E, Simonsen S, Geiran OR, Fiane AE, Gullestad L, Arora S et al*. Pulmonary hypertension in heart transplantation: discrepant prognostic impact of pre-operative compared with 1-year post-operative right heart hemodynamics. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Feb; 29 (2): 216–223.
 13. *Chiu P, Russo MJ, Davies RR, Addonizio LJ, Richmond ME, Chen JM*. What is high risk? Redefining elevated pulmonary vascular resistance index in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 1: 61–66.
 14. *Maruszewski M, Zakliczyński M, Przybylski R, Kuciewicz-Czech E, Zembala M*. Use of sildenafil in heart transplant recipients with pulmonary hypertension may prevent right heart failure. *Transplant Proc*. 2007; 39 (9): 2850–2852.
 15. *Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al*. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report – 2013. *J heart Lung Transplant*. 2013; 32: 951–964.

Статья поступила в редакцию 4.08.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-23-30

ПЕРСПЕКТИВЫ УЛУЧШЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Готье С.В.^{1, 2}, Шевченко А.О.^{1, 3}, Кормер А.Я.¹, Попцов В.Н.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»

Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии

и искусственных органов, Москва, Российская Федерация

³ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии, Москва, Российская Федерация

Представлен анализ клинических результатов трансплантации сердца; основные направления исследований по разработке и внедрению методов ранней диагностики нежелательных событий и лечения пациентов с трансплантированным сердцем в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. В числе разрабатываемых неинвазивных методов прогнозирования, оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца: анализ лабораторных биомаркеров, участвующих в формировании взаимоотношений трансплантата и организма реципиента; ультразвуковая диагностика функционального и структурного ремоделирования периферических артерий. Обсуждаются вопросы совершенствования медикаментозной терапии, подчеркнута значимость мультидисциплинарного подхода, преемственности в ведении пациентов с трансплантированным сердцем.

Ключевые слова: трансплантация сердца, отдаленные результаты, неинвазивная диагностика, биомаркеры.

PROSPECTS TO IMPROVE LONG-TERM OUTCOMES OF CARDIAC TRANSPLANTATION

Gautier S.V.^{1, 2}, Shevchenko A.O.^{1, 3}, Kormer A.Ya.¹, Poptsov V.N.¹, Shevchenko O.P.^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of cardiology, Moscow, Russian Federation

The analysis of clinical outcomes of cardiac transplantation is presented. The main directions of research on the development and implementation of methods for early diagnosis of adverse events and treatment of patients with heart transplant in V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation are given. Among the non-invasive methods of forecasting, assessment of the risk of cardiovascular complications in heart recipients being developed are: analysis of laboratory biomarkers involved in the formation of relationship of the graft and the recipient; ultrasound diagnosis of functional and structural remodeling of peripheral arteries. The issues of improving drug therapy are discussed. The importance of multidisciplinary approach, continuity in management of the patients with heart transplant is emphasized.

Key words: heart transplantation, long-term outcomes, non-invasive diagnosis, biomarkers.

Несмотря на эффективность современной медикаментозной терапии, методов реваскуляризации и ресинхронизации миокарда, применяемых для лечения сердечной недостаточности, примерно у 5% [1, 2] больных тяжелой сердечной недостаточностью операция ортотопической трансплантации сердца (ТС) остается основным методом лечения,

позволяющим существенно улучшить прогноз и качество жизни [3, 4].

В России на протяжении последних лет отмечается значительный рост числа трансплантации сердца и других органов. Так, по данным Регистра Российского трансплантологического общества, в 2013 г. количество трансплантаций серд-

ца, выполняемых в России в 10 из общего числа 41 трансплантологических центров, увеличилось на 24,2% по сравнению с 2012 г. и на 54,7% – по сравнению с 2011 г. и составило 164 операции. При этом почти две трети (62,2%) – 102 трансплантации были выполнены в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» (ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова), что явилось самым большим показателем не только в России, но и в мире [5].

Согласно данным Регистра Международного общества трансплантологов ISHLT, средний период выживаемости пациентов с трансплантированным сердцем в настоящее время составляет 15 лет, при этом многие больные живут гораздо дольше [6]. Среди факторов, ограничивающих выживаемость пациентов после трансплантации сердца, ведущую роль занимает отторжение трансплантата, риск развития которого наибольший в раннем послеоперационном периоде и в течение первого года после операции [7]. В последнее десятилетие получили широкое распространение новые протоколы иммуносупрессии с использованием эффективных лекарственных средств нового поколения. Внедрение в клиническую практику ингибиторов кальциневрина было ключевым моментом в снижении частоты острого отторжения трансплантата сердца и улучшении показателей ранней выживаемости. Препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы пролиферативного сигнала продемонстрировали возможность еще большего снижения частоты эпизодов острого отторжения,

а также снижения заболеваемости васкулопатией трансплантата сердца, которая считается важным фактором, лимитирующим выживаемость реципиентов в отдаленном периоде [8–10]. В то же время на фоне усиления иммуносупрессии увеличилась частота специфических и неспецифических побочных действий иммуносупрессивной терапии, и в первую очередь инфекционных осложнений и новообразований [11].

В ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова в период с октября 1986 года по февраль 2014 года было выполнено 433 ТС. В настоящее время имеется информация о состоянии 419 (96,8%) из этих пациентов, среди которых летальный исход развился у 161 (38,4%). Общий анализ смертности за весь период проведения трансплантации сердца в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова показал, что 10% всех летальных исходов развивалось в течение первых суток, 25% – в течение первых 6 дней, 33% – в течение 18 дней после операции. При этом выживаемость в течение первых 18 дней после проведения ТС была самой низкой в период с 1986-го по 1991 г. ($0,76 \pm 0,06$), имела некоторую тенденцию к улучшению до 2009 г. ($0,8 \pm 0,06$, различия недостоверны), существенно улучшилась в 2010–2012 гг. ($0,89 \pm 0,05$, $p = 0,018$), а в 2013–2014 гг. возросла до $0,97 \pm 0,05$ (по сравнению с выживаемостью в 2010–2012 гг., $p = 0,02$).

Таким образом, несмотря на значительное увеличение количества проводимых операций, относительная выживаемость больных в раннем послеоперационном периоде (18 суток) в 2013 г. улучшилась в 4,4 раза по сравнению с периодом

Готье Сергей Владимирович – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Шевченко Алексей Олегович* – д. м. н., профессор кафедры кардиологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник отдела координации и мониторинга научных программ того же центра. *Кормер Аркадий Яковлевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологических программ, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра. *Шевченко Ольга Павловна* – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Шевченко Алексей Олегович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

Gautier Sergey Vladimirovich – academician of the RAS, professor, Director Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, Head of department of transplantation and artificial organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Shevchenko Alexey Olegovich* – professor of department of cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; chief research fellow, department of coordination and monitoring of research program at the same center. *Kormer Arkadiy Yakovlevich* – leading research fellow, department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center. *Poptsov Vitaliy Nikolaevich* – professor, deputy director of high technology programs implementation, head of department of anesthesiology and intensive therapy at the same center. *Shevchenko Olga Pavlovna* – professor, deputy director of scientific research, head of department of regulatory mechanisms in transplantation at the same center; professor of the department of transplantation and artificial organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Shevchenko Alexey Olegovich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

2010–2012 гг. и в 8,6 раза по сравнению с периодом 1986–2009 гг. (рис. 1). Достигнутое увеличение выживаемости в ранние сроки после операции ОТТС обусловлено, в первую очередь, совершенствованием организации программы донорства и трансплантации сердца, качеством оперативного лечения, применением современных методов механической поддержки кровообращения, а также улучшением анестезиологического пособия и протоколов иммуносупрессии.

Сравнительный анализ отдаленных результатов у больных, оперированных в разные годы в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, показал, что 5-летняя выживаемость среди оперированных в период 1986–1991 гг. составляла $0,34 \pm 0,08$, в 1992–2006 гг. – $0,51 \pm 0,08$, в 2007–2009 гг. – $0,67 \pm 0,09$, в 2010–2012 гг. – $0,85 \pm 0,12$ (рис. 2). Иными словами, после достоверной положительной динамики в период с 1992-го по 2007 г., когда относительная 5-летняя выживаемость увеличилась в 1,84 раза ($p = 0,038$), и в период с 2007-го по 2010 г., когда этот показатель улучшился в 2,14 раза, на протя-

жении последних нескольких лет рост показателей выживаемости после ТС замедлился и достиг уровня «плато».

В отличие от раннего послеоперационного периода факторы, определяющие выживаемость больных в более поздние сроки после ТС, иные и включают, с одной стороны, побочные действия иммуносупрессивной терапии, такие как инфекционные осложнения, злокачественные новообразования, нефропатию, сахарный диабет, артериальную гипертензию, неврологические нарушения, остеопороз, депрессию и др. Другая группа факторов обусловлена взаимодействием организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимся различными формами отторжения трансплантата, среди которых наиболее неблагоприятным является васкулопатия трансплантата, и как ее проявление – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца [12].

Решение проблемы улучшения прогноза у пациентов с трансплантированным сердцем предполагает совершенствование методов ведения больных в отдаленном периоде после трансплантации. В связи с этим большое внимание уделяется стратификации риска развития нежелательных событий и индивидуальному подбору иммуносупрессивных лекарственных средств, а также сопутствующей лекарственной и немедикаментозной терапии.

Для поддержания баланса между адекватной иммуносупрессивной терапией и профилактики ее побочных действий необходим мониторинг концентрации иммуносупрессантов и выявление ранних признаков отторжения трансплантата. У большинства больных отторжение трансплантата на ранних стадиях не имеет клинических проявлений. Это обуславливает необходимость проведения регулярных плановых биопсий миокарда с целью выявления признаков отторжения и своевременного начала лечения [13].

Разработка и создание неинвазивных методов стратификации риска, доступных на уровне учреждений здравоохранения общего профиля, находящихся в местах жительства больных, позволит улучшить раннюю диагностику и будет способствовать увеличению продолжительности и качества жизни пациентов после ТС за счет минимизации поздних посттрансплантационных осложнений. В частности, начиная с 1999 г. в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова выполняется программа по выявлению перспективных и достоверных биомаркеров, позволяющих определять риск развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого и хронического отторжения трансплантата [14].

Контроль уровня биомаркеров у реципиентов трансплантата сердца в сочетании с клиническим обследованием, результатами коронароангиогра-

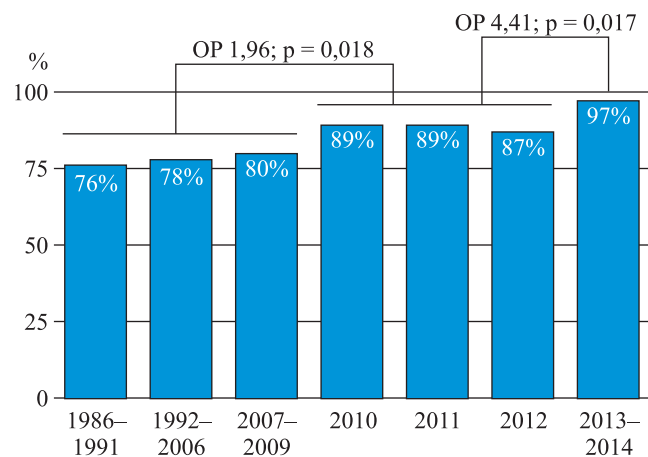


Рис. 1. Динамика выживаемости больных в раннем периоде после ТС, выполненной в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова

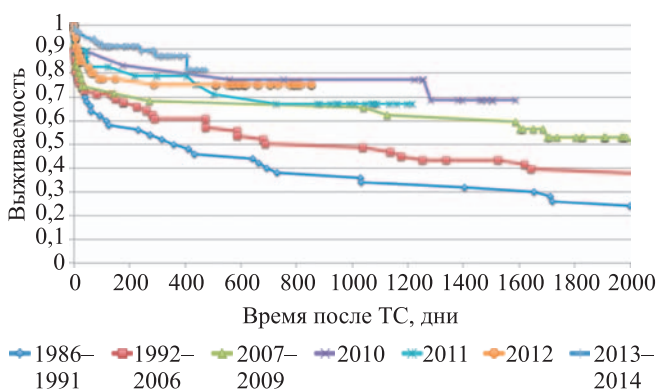


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость у больных после ТС, выполненной в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова в разные годы

фии и эндомикардиальной биопсии позволяет оценивать у пациентов риск развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого клеточного или антителоопосредованного отторжения. Анализ биомаркеров может быть полезным для развития индивидуализированного подхода, определения мишеней патогенетически обоснованной терапии, оценки ее эффективности. Развитие направления, основанного на анализе неинвазивных тестов – биомаркеров, – является принципиально важным и перспективным для улучшения ближайших и отдаленных результатов трансплантации сердца [15, 16].

Результаты проведенных ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова проспективных исследований у 98 реципиентов сердца с продолжительностью наблюдения от одного года до 11 лет показали, что концентрация ряда маркеров, измеренная у реципиентов сердца в предоперационном периоде, может служить предиктором развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого клеточного или антителоопосредованного отторжения. В частнос-

ти, частота нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца была достоверно выше у лиц с исходно повышенным уровнем антител к кардиолипину (≥ 23 ЕД/л, RR 2,18; 95% CI 1,25 до 6,14, $p = 0,005$), ассоциированного с беременностью протеина плазмы PAPP-A (≥ 11 мЕд/л, RR 4,27; 95% CI 1,61 до 11,31, $p = 0,0006$), растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L, $\geq 1,6$ нг/мл, RR 2,08; 95% CI 1,05 до 4,11, $p = 0,003$) и плацентарного фактора роста PlGF (≥ 12 пг/мл, RR 2,43; 95% CI 1,09 до 5,44, $p = 0,02$).

У пациентов с низкими дотрансплантационными уровнями аутоантител к кардиолипину, ассоциированного с беременностью белка плазмы, растворимой формы лиганда CD40 или плацентарного фактора роста выживаемость без развития указанных сердечно-сосудистых осложнений была значительно выше по сравнению с пациентами, у которых был высокий уровень вышеперечисленных биомаркеров (рис. 3).

Определение уровней специфических биомаркеров в послеоперационном периоде также может

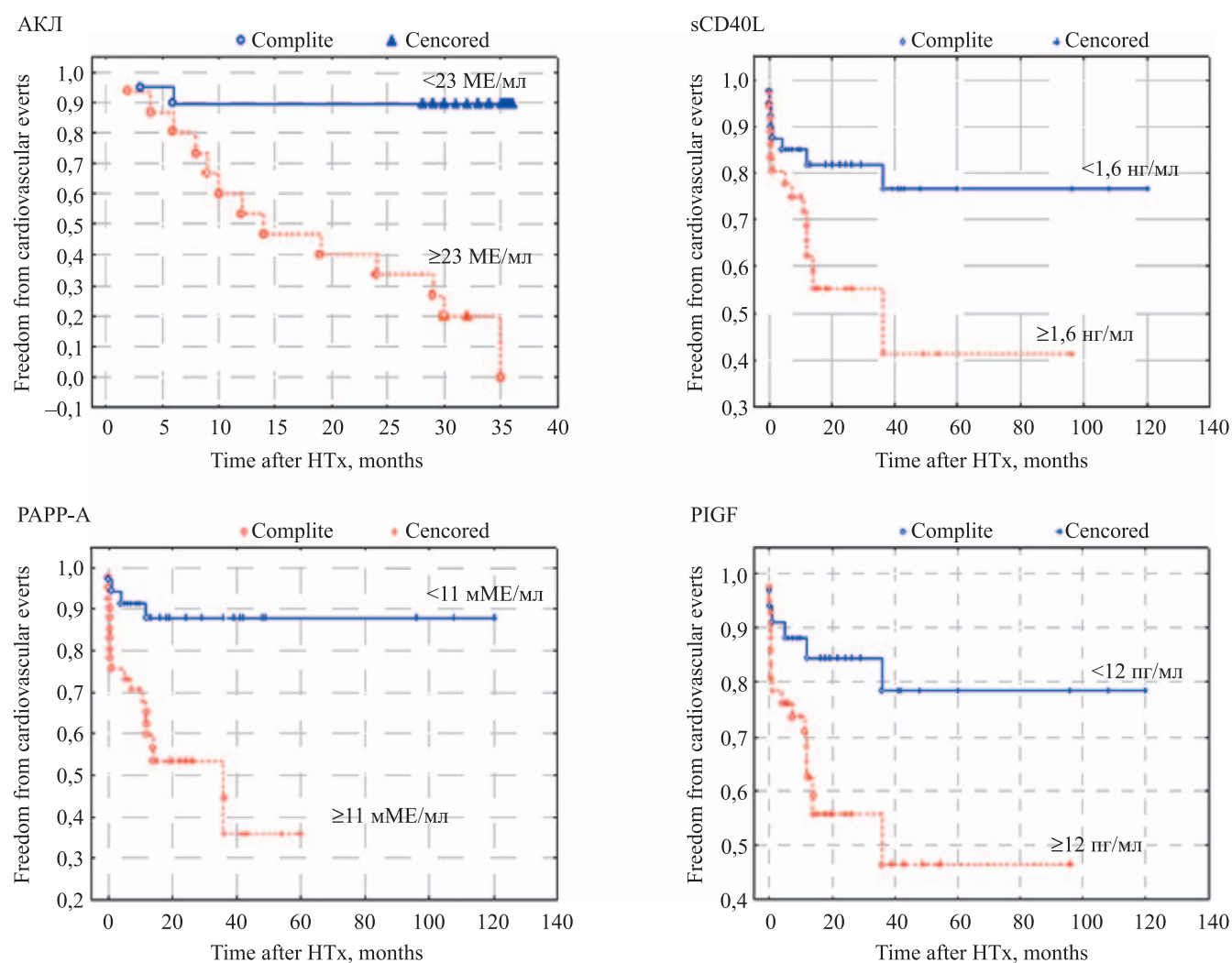


Рис. 3. У реципиентов сердца с исходно низкими уровнями биомаркеров выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений выше

позволить оценить риск нежелательных событий у реципиентов сердца. Так, активация макрофагов в раннем посттрансплантационном периоде, оцениваемая по уровню неоптерина, явилась фактором, обладающим высокой прогностической значимостью в отношении развития острого клеточного или антителоопосредованного отторжения в ранние сроки и васкулопатии трансплантированного сердца в поздние сроки после операции.

Кроме того, изменение уровня ряда биомаркеров после трансплантации связано с неблагоприятным прогнозом отдаленных результатов: обнаружено, что анализ уровней С-реактивного белка (СРБ), антител к кардиолипину, гомоцистеина, PAPP-A, sCD40L, плацентарного фактора роста позволяет выявлять пациентов, у которых выше вероятность развития васкулопатии трансплантированного сердца; кроме того, повышенные уровни PAPP-A и плацентарного фактора роста могут служить индикатором для определения пациентов с высоким риском прогрессирования васкулопатии трансплантированного сердца. Полученные результаты явились основой для начатого в конце 2012 г. открытого многоцентрового проспективного рандомизированного исследования БАЗАЛБТ (БиоМаркеры в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов Трансплантации сердца) по изучению клинического значения и эффективности биомаркеров в прогнозировании краткосрочных и отдаленных результатов трансплантации сердца [17].

Выявление признаков ремоделирования и оценка функционального состояния крупных периферических артерий, например общей сонной артерии (ОСА), при помощи ультрасонографического метода исследования также является перспективным скрининговым методом для выявления пациентов с субклиническим отторжением или высоким риском развития васкулопатии трансплантата. ОСА является крупной магистральной артерией, располагающейся подкожно, в связи с чем она легкодоступна для ультрасонографического исследования. Артерия относится к сосудам мышечно-эластического типа, и одной из ее функций является сглаживание, или амортизация, скачков пульсового давления. Эластические свойства общей сонной артерии характеризуются показателем жесткости, который зависит от функционального состояния эндотелия, тонуса гладкомышечных клеток артериальной стенки, а также количества и свойств эластических волокон. Ряд системных факторов, таких как циркулирующие антитела, медиаторы воспаления и другие биологически активные молекулы, некоторые лекарственные средства, а также атеросклероз, системная артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут вызывать развитие системной дис-

функции эндотелия, приводя к ремоделированию артериальной стенки. Показателями, отражающими ремоделирование артериальной стенки, являются изменения диаметра просвета сосуда, увеличение толщины комплекса интима-медиа, ухудшение ее эластических свойств.

Согласно концепции, разработанной в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, действие неблагоприятных факторов, приводящих к развитию нежелательных событий у больных после трансплантации сердца, будет сопровождаться изменениями функциональных показателей артериальной стенки общей сонной артерии, которые можно выявить при помощи метода ультразвуковой диагностики в условиях неспециализированного медицинского учреждения по месту жительства больного [18].

В качестве таких показателей изучались скорость распространения пульсовой волны, показатель толщины интима-медиа общей сонной артерии и показатель жесткости артериальной стенки общей сонной артерии. Разработан алгоритм для оценки функционального состояния сосудистой стенки общей сонной артерии у больных, перенесших ТС, основанный на показателях, получаемых при ультразвуковом исследовании сонных артерий. Как показали результаты проведенного пилотного исследования, определение показателя жесткости COMPL, рассчитываемого по эмпирически выведенной формуле с использованием данных о скорости кровотока в просвете общей сонной артерии в систолу и диастолу, изменении диаметра этой артерии под действием пульсовой волны и времени достижения пиковой скорости кровотока в просвете артерии, с высокой долей вероятности позволяет предсказать наличие у больного бессимптомного гуморального и клеточного отторжения трансплантата.

Комбинированная медикаментозная терапия с использованием современных иммуносупрессивных лекарственных средств позволяет эффективно снизить риск отторжения трансплантата. При этом вероятность развития побочных действий иммуносупрессивной терапии, которые могут иметь неблагоприятные для пациента последствия, возрастает пропорционально увеличению времени, прошедшего после операции. Помимо инфекционных осложнений у пациентов со временем могут развиваться нарушения нервной системы, новообразования, почечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, а также атеросклероз периферических артерий и артериосклероз коронарных артерий трансплантата.

Васкулопатия трансплантата является одним из наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на выживаемость пациентов в отдаленном периоде. При этом, с одной стороны, васкулопатия

транспланта является проявлением гуморального отторжения и предполагает усиление иммуносупрессии. С другой стороны, большинство иммуносупрессивных средств обладают атерогенным действием, которое наиболее выражено у ингибиторов кальциневрина. Длительный прием кортикостероидов, в свою очередь, может сопровождаться развитием нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета и гипер-, дислипидемии и артериальной гипертензии. Во многих исследованиях показано, что уменьшение дозирования кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина у пациентов с низким риском отторжения трансплантата приводит к улучшению прогноза и качества жизни [19].

Помимо минимизации иммуносупрессивной терапии, возможной лишь у части пациентов и требующей тщательного мониторинга и оценки риска, благоприятное влияние на отдаленный прогноз могут оказывать статины, антитромбоцитарные средства и средства, влияющие на активность ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы. Благоприятное действие ингибиторов АПФ связывают с их ренопротективным, антипролиферативным и гипотензивным эффектами, а также способностью снижать риск развития сахарного диабета и улучшать микроциркуляторный кровоток в миокарде. Как показали результаты недавно проведенных исследований, «традиционные» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний также оказывают негативное влияние на выживаемость реципиентов трансплантированного сердца. Одним из перспективных направлений является изучение эффективности и безопасности длительного приема современных антитромботических лекарственных средств. Согласно результатам исследований, помимо гуморальных антител немалую роль в развитии васкулопатии трансплантата могут играть активированные тромбоциты, точно так же, как и при атеросклерозе коронарных или периферических артерий [20, 21].

В настоящее время не вызывает сомнения, что дополнительное применение статинов сопровождается улучшением выживаемости реципиентов сердца благодаря их плеiotропным эффектам. У больных после трансплантации сердца прием статинов снижает риск развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и улучшает выживаемость без нежелательных событий, включая снижение риска развития злокачественных новообразований и улучшение общей выживаемости. В то же время прием статинов в редких случаях может сопровождаться развитием миопатии, наиболее благоприятным проявлением которой является рабдомиолиз. Предварительные результаты проводимых в настоящее время клинических исследований позволяют предположить, что заме-

на липофильных статинов, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A4 (симвастатин, аторвастатин) на гидрофильные статины, не взаимодействующие с изоферментом CYP3A4, такие как розувастатин, будет сопровождаться меньшей частотой развития миопатии, гиперферментемии и отмены статинов из-за побочных действий у больных, постоянно получающих иммуносупрессивную терапию [22].

Таким образом, отдаленный прогноз больных после трансплантации сердца в первую очередь определяется особенностями взаимодействия организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимися отторжением трансплантата. Будучи максимальным в первые месяцы и снижаясь спустя год и более после операции трансплантации, риск развития отторжения трансплантата сердца сохраняется пожизненно, что определяет необходимость в постоянной иммуносупрессивной терапии. Побочные эффекты действия иммуносупрессивной терапии оказывают негативное влияние на прогноз и качество жизни. Для поддержания баланса между адекватной иммуносупрессией и профилактикой побочных действий необходим тщательный мониторинг иммуносупрессивной терапии, включающий измерение концентрации лекарственных препаратов в крови. У больных, получающих иммуносупрессивную терапию, следует учитывать особенности взаимодействий лекарств, опасность которых заключается как в вероятности развития побочных действий, так и в уменьшении эффективности иммуносупрессии. В связи с этим любые изменения в назначениях лекарственных средств должны согласовываться с центром трансплантации, к которому прикреплен больной.

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 [23].

Одним из направлений по улучшению отдаленного прогноза больных является разработка методов скрининга для раннего выявления больных с высоким риском развития нежелательных событий.

Под эгидой Российского трансплантологического общества и Российского кардиологического общества созданы клинические рекомендации по ведению больных после трансплантации сердца, которые находятся в соответствии и не противоречат основным положениям рекомендаций Международного общества по трансплантации сердца и легких, а также рекомендациям Европейского об-

щества кардиологов и Российского кардиологического общества. Данные рекомендации предназначены не только для врачей-трансплантологов, но и для терапевтов, кардиологов и врачей других специальностей, наблюдающих реципиентов трансплантированного сердца по месту жительства. В настоящее время уделяется большое внимание развитию преемственности и мультидисциплинарного подхода к наблюдению больных после трансплантации сердца. Регулярное проведение образовательных программ для врачей широкого профиля на базе ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова также призвано улучшить отдаленный прогноз пациентов после ТС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1614–1619.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: e28–e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14 (8): 803–869. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
4. Мареев ВЮ, Агеев ФГ, Арутюнов ГП, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2013; 7 (81): 379–472. Mareev VYu, Ageev FG, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 7 (81): 379–472.
5. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение Регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; XVI (2): 5–23. Gautier SV, Moisyuk YaG, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie Registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014; XVI (2): 5–23.
6. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32 (10): 951–964. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.
7. Costello JP, Mohanakumar T, Nath DS. Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection. *Tex Heart Inst J*. 2013; 40 (4): 395–399.
8. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2005; 352 (26): 2705–2713.
9. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003; 349: 847–858. doi: 10.1056/NEJMoa022171.
10. Kobashigawa JW, Miller LW, Felker GM, Russel SD, Ewald GA, Zucker M et al. 12 month report of a 3 arm multicenter comparison of Tacrolimus (TAC), MMF or TAC / Sirolimus(SRL) and steroids vs cyclosporine microemulsion(CYA), MMF and steroids in de novo cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: S61–S61. doi: 10.1016/j.healun.2004.11.084.
11. Sharon AH, François Haddad. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (8): 587–598. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.020.
12. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation*. 2008; 117 (16): 2131–2141. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711911.
13. Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Sánchez-Soriano R, Martínez-Sales V et al. What is the best biomarker for diagnosis of rejection in heart transplantation? *Clin Transplant*. 2009; 23 (5): 672–680. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01074.x.
14. Шумаков ВИ, Шевченко ОП, Хубутия МШ, Орлова ОБ, Казаков ЭН, Кормер АЯ и др. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции. *Вестник РАМН*. 2006; 11: 8–14. Shumakov VI, Shevchenko OP, Khubutiya MSh, Orlova OV, Kazakov EN, Kormer AY et al. Vaskulopatiya transplantirovannogo serdtsa: sinergizm provospalitel'nykh, proaterogennykh faktorov i virusnoi infektsii. *Vestnik RAMN*. 2006; 11: 8–14.
15. Belperio JA, Ardehali A. Chemokines and transplant vasculopathy. *Circ Res*. 2008; 103 (5): 454–466. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182865.
16. Marasco SF, Sheeran FL, Chaudhuri K, Vale M, Bailey M, Pepe S. Molecular markers of programmed cell death in donor hearts before transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (2): 185–193. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.013.
17. Shevchenko OP, Khalilulin TA, Shevchenko AO, Apanasenko NV, Stakhanova EA, Kormer AJ et al. Predictive Value of PAPP-A, sCD40L, Anti-HLA Antibodies Detected By ELISA and Luminex in Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 33 (4): 135. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.363.
18. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Муронков БЛ, Куприянова АГ, Ильинский ИМ. Жесткость сосудистой стенки общей сонной артерии у

- пациентов после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов (ПРИЛОЖЕНИЕ)*. 2014; XVI: 184–185. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasyrova AA, Mironkov BL, Kupriyanova AG, Il'inskiĭ IM. Zhestkost' sosudistoĭ stenki obshcheĭ sonnoĭ arterii u patsientov posle transplantatsii serdtsa. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs (Supplement)*. 2014; XVI: 184–185.
19. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*. 2002; 2: 807–818.
20. Bae JH, Rihal CS, Edwards BS, Kushwaha SS, Mathew V, Prasad A et al. Association of angiotensin converting enzyme inhibitors and serum lipids with plaque regression in cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation*. 2006; 82 (8): 1108–1111.
21. Raichlin ER, McConnell JP, Lerman A, Kremers WK, Edwards BS, Kushwaha SS et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26 (8): 826–833.
22. Шевченко ОП, Халилулин ТА, Шевченко АО, Захаревич ВМ, Кунцевич НВ, Муминов ИИ. Нелипидные и противовоспалительные эффекты розувастатина у реципиентов сердца. *Врач*. 2013; 5: 76–79. Shevchenko OP, Khalilulin TA, Shevchenko AO, Zakharevich VM, Kuntsevich NV, Muminov II. Nelipidnye i protivovospalitel'nye efekty rozuvastatina u retsipientov serdtsa. *Vrach*. 2013; 5: 76–79.
23. Karapolat H, Engin C, Eroglu M, Yagdi T, Zoghi M, Nalbantgil S et al. Efficacy of the cardiac rehabilitation program in patients with end-stage heart failure, heart transplant patients, and left ventricular assist device recipients. *Transplant Proc*. 2013; 45 (9): 3381–3385. doi:10.1016/j.transproceed.2013.06.009.

Статья поступила в редакцию 3.07.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-31-38

ТРАНСМИССИВНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ТРАНСПЛАНТАТА

Миронков Б.Л.¹, Честухин В.В.¹, Саитгареев Р.Ш.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Кормер А.Я.¹, Акопов Г.А.¹, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Гольц А.М.¹, Закирьянов А.Р.¹, Голубицкий В.В.¹, Захаревич Н.Ю.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Цель: оценить вклад трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата в непосредственный исход трансплантаций и определение перспективности использования трансплантатов с предсуществующим коронарным атеросклерозом. **Материалы и методы.** В ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» с марта 1987 г. по май 2014 г. выполнено 450 трансплантаций сердца (ТС). В пределах первого месяца после ТС 152 (37,8%) реципиентам была выполнена коронарография для исключения/подтверждения трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата (ТАКАТ) и определения тактики лечения. Поражение коронарных артерий было выявлено у 16 пациентов (3,6% от общего количества трансплантаций), 15 (93,8%) мужчин и 1 (6,2%) женщины. Средний возраст реципиентов с ТАКАТ на момент выполнения ТС составил $48,3 \pm 13,1$ года. **Результаты.** В группе пациентов, у которых не было выявлено гемодинамически значимого поражения коронарного русла и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не выполнялось, средний возраст донора составил $42,24 \pm 8,91$ года, в группе с ТАКАТ и последующей ЧКВ – $47,94 \pm 5,38$ года ($p = 0,013$). Использование трансплантатов от возрастных доноров сопряжено с повышенным риском ТАКАТ у реципиентов. Выполнение ЧКВ по поводу ТАКАТ не сопровождается коронарогенной летальностью. Актуальная выживаемость пациентов, перенесших ЧКВ по поводу ТАКАТ, сопоставима с таковой в общей популяции реципиентов и на сроке до 5 лет составляет 87,5%. **Заключение.** Сердца от возрастных доноров (старше 50 лет) могут быть с достаточной степенью безопасности использованы для трансплантации. Ввиду высокого риска ТАКАТ использование таких трансплантатов предпочтительно при выполнении urgentных трансплантаций у реципиентов статуса 1A–B UNOS.

Ключевые слова: трансплантация сердца, трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий трансплантата, коронарография, чрескожные коронарные вмешательства.

DONOR-TRANSMITTED CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Mironkov B.L.¹, Chestukhin V.V.¹, Saitgareev R.Sh.¹, Zakharevich V.M.^{1, 2}, Poptsov V.N.¹, Kormer A.Ya.¹, Akopov G.A.¹, Khalilulin T.A.^{1, 2}, Golts A.M.¹, Zakiryanov A.R.¹, Golubitsky V.V.¹, Zakharevich N.Yu.¹, Gautier S.V.^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Department of Transplantology and artificial organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. To estimate opportunities, prospects and safety of using heart transplants from aged donors who are at high risk of coronary atherosclerosis. **Materials and methods.** Over the period from March 1987 to May 2014 450 heart transplantations (HTx) were performed in V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. During the first month after HTx coronarography was made to 152 (37,8%) recipients in order to exclude/confirm donor-transmitted coronary atherosclerosis (DTCA) and to identify tactics of treatment. Coronary atherosclerosis was detected among 16 patients (3,6% of total number of HTx), 15 (93,8%) men and 1 (6,2%) women. Mean age of recipients with DTCA at the moment of HTx was $48,3 \pm 13,1$ years. **Results.** Hemodynamically relevant coronary atherosclerosis was not detected and percutaneous coronary intervention (PCI) was not made in the group of patients with the mean age of $42,24 \pm 8,91$ years. Using heart transplants from aged donors is connected with increasing risk of DTCA among the recipients. DTCA-dependent PCI is not connected with coronary mortality. Actuarial survival rate of patients who underwent PCI is

comparable with the same one in the total population of HTx recipients and is equal to 87,5% at 5 years and less. **Conclusion.** Hearts from aged donors (older than 50 years) may be used for HTx with sufficient level of safety. Due to high level of DTCA using of hearts from such donors is preferable for completing urgent HTx to recipients 1A–B UNOS.

Key words: heart transplantation, donor-transmitted coronary atherosclerosis, coronarography, percutaneous coronary intervention.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) при существующем уровне развития медицинских технологий является методом выбора для лечения пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, обусловленной различными этиологическими факторами. При растущей потребности в ТС основным лимитирующим фактором для увеличения их количества является дефицит донорских органов. Следует отметить, что в мировой трансплантологической практике наблюдается устойчивая тенденция к росту количества реципиентов в «листах

ожидания», находящихся в статусе 1A–B UNOS и требующих выполнения urgentной операции [1, 2].

Нехватка донорских органов привела к увеличению среднего возраста сердечных доноров во всем мире в течение последних двух десятилетий. Двадцать лет назад большинство доноров были жертвами травм и являлись достаточно молодыми и здоровыми. В последнее время типичный донор – это донор, причиной наступления смерти мозга у которого явилось внутримозговое кровоизлияние, обусловленное разрывом аневризм сосудов головного мозга или артериальной гипертензией.

Миронков Борис Леонтьевич – д. м. н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов лечения ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. *Честухин Василий Васильевич* – д. м. н., профессор, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов лечения того же центра. *Саитгареев Ринат Шакирьянович* – д. м. н., профессор, зав. отделом кардиохирургии, трансплантации сердца и легких, зав. отделением кардиохирургии № 3 того же центра. *Захаревич Вячеслав Мефодьевич* – д. м. н., главный научный сотрудник отделения кардиохирургии № 3 того же центра, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологических программ, зав. отделом реанимации и интенсивной терапии того же центра. *Кормер Аркадий Янкевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Акопов Григорий Александрович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник кардиохирургического отделения № 1 отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Халилулин Тимур Абдулнаимович* – к. м. н., врач-хирург кардиохирургического отделения № 3 отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Гольц Алексей Матвеевич* – врач-кардиохирург кардиохирургического отделения № 3 отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Закирьянов Артур Русланович* – врач-хирург кардиохирургического отделения № 3 отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Голубицкий Всеволод Владимирович* – к. м. н., врач-кардиохирург кардиохирургического отделения № 3 отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Захаревич Наталья Юрьевна* – врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики того же центра. *Готье Сергей Владимирович* – д. м. н., академик РАН, профессор, директор того же центра; зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова», Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Миронков Борис Леонтьевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 158-01-13. E-mail: mironkov@rambler.ru.

Mironkov Boris Leontyevich – professor, Head of Division of rentgenosurgical methods of treatment V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation. *Chestukhin Vasily Vasilyevich* – professor, surgeon, Division of surgical radiology treatment methods at the same center. *Saitgareev Rinat Shakiryanovich* – professor, head of Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation, head of division of cardiac surgery № 3 at the same center. *Zakharevich Viacheslav Mefodyevich* – chief researcher of Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center, professor of chair of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Poptsov Vitaly Nikolaevich* – professor, deputy director for high technology programs implementation, head of Department of anesthesiology and intensive therapy at the same center. *Kormer Arkadiy Jankelevich* – leading research fellow, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center. *Akopov Grigory Alexandrovich* – leading research fellow, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center. *Khalilulin Timur Abdalnaimovich* – surgeon, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center; Assistant professor of Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Golts Alexey Matveevich* – cardiosurgeon, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center. *Zakiryanov Artur Ruslanovich* – surgeon, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center. *Golubitsky Vsevolod Vladimirovich* – cardiosurgeon, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center. *Zakharevich Natalya Yuryevna* – doctor of ultrasound diagnostics Division of ultrasound and functional diagnostics at the same center. *Gautier Sergey Vladimirovich* – Director at the same center; Head Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Mironkov Boris Leontyevich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (499) 158-01-13. E-mail: mironkov@rambler.ru.

Таким образом, в дополнение к более старшему возрасту доноров, профиль сердечно-сосудистого риска донорского пула оказывается более неблагоприятным в сравнении со здоровой популяцией. Следовательно, можно с большой долей вероятности предполагать, что имеет место значительная распространенность коронарного атеросклероза в клинически здоровой популяции потенциальных сердечных доноров [3, 4].

Патологоанатомические исследования показали, что коронарный атеросклероз начинает развиваться в коронарных артериях задолго до того момента, когда манифестируются клинические проявления ишемической болезни сердца, т. е. у молодых и здоровых людей, которые могут стать потенциальными донорами сердца [5–9].

Распространенность атеросклероза в донорском пуле достаточно высокая [10, 11]. В последнее время наряду с проведением коронарографии важную роль в оценке поражения коронарного русла играет интракоронарное ультразвуковое исследование (ИКУЗ). Принятым критерием наличия коронарного атеросклероза является определение локусов утолщения интимы $\geq 0,5$ мм. По данному критерию присутствие коронарного атеросклероза у доноров достигает 17% у лиц моложе 20 лет, 28% – у лиц моложе 30 лет и к 40 годам достигает 70% при поражении ≥ 1 коронарной артерии [10]. Возраст донора, мужской пол и артериальная гипертензия являются детерминантами коронарного атеросклероза, определенно при помощи ИКУЗ. Чем больше факторов риска присутствует у донора, тем выше была вероятность наличия трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата (ТАКАТ) [12]. С ростом спроса на трансплантации сердца доступный донорский пул существенно уменьшается, поэтому сердца с предсуществующим атеросклерозом коронарных артерий в настоящее время трансплантируются не так редко. Таким образом, одним из важных вопросов, стоящих перед исследователями, наряду с оценкой влияния ТАКАТ на непосредственный исход трансплантации, является оценка влияния ТАКАТ в долгосрочной перспективе на развитие БКАПС.

В аспектах возможности, перспективности и безопасности использования сердечных трансплантатов от доноров старшей возрастной категории, имеющих высокие риски наличия коронарного атеросклероза, в трансплантационном сообществе принципиально обсуждаются две основные проблемы – непосредственное влияние коронарного атеросклероза донорского сердца на развитие первичной дисфункции сердечного трансплантата и влияние предсуществующего атеросклероза донорского сердца на развитие васкулопатии трансплантата и связанный с этим прогноз для реципиентов сердца.

Показано, что использование трансплантатов с предсуществующим коронарным атеросклерозом

несет в себе высокий риск ранней дисфункции трансплантата после пересадки [13]. По этим причинам в мировой трансплантационной практике уверенно растет число скрининговых коронарографий у потенциальных сердечных доноров [14], и трансплантаты с доказанным коронарным атеросклерозом встречаются все чаще. По данным Grauhan et al., встречаемость ТАКАТ при анализе 1253 ТС составила 7% [13]. Авторы заключают, что исход трансплантации при использовании трансплантатов с однососудистым поражением, даже без реваскуляризации, аналогичен таковому при использовании здоровых сердец. Показатели отдаленной выживаемости также не отличались в группах с однососудистым поражением и без поражения, однако были достоверно хуже при 2–3-сосудистом поражении.

Другим важным аспектом проблемы использования сердец с предсуществующим коронарным атеросклерозом является ответ на вопрос, влияет ли наличие ТАКАТ на развитие БКАПС и в связи с этим на отдаленный прогноз после ТС. После трансплантации сердца стенозирование коронарных артерий вызывается сочетанием уже существующего у донора атеросклероза и новыми повреждениями, которые развиваются в трансплантате в течение жизни реципиента. Ангиографические свидетельства васкулопатии присутствуют в 42% сердец реципиентов через 5 лет после ТС [15]. Ряд исследователей [16–20] указывают на связь старшего возраста доноров с развитием БКАПС и плохим прогнозом выживаемости после ТС. Также неясно, влияет ли наличие уже существующего у донора атеросклероза на выживание реципиентов сердца. Некоторые полагают, что предсуществующее поражение коронарных артерий у доноров не выступает в качестве «катализатора» для ускорения прогрессирования васкулопатии трансплантата и не влияет на долгосрочное выживание пациентов после ТС на сроках до 3 лет [12].

Опыт работы с такими донорами весьма ограничен, и целью настоящей работы была ретроспективная оценка вклада ТАКАТ в непосредственный исход трансплантаций и определение перспективности использования трансплантатов с предсуществующим коронарным атеросклерозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России с марта 1987 г. по май 2014 г. было выполнено 450 трансплантаций сердца.

Реципиенты после операции проходили ежегодные плановые обследования, включающие в себя клинический осмотр, термометрию, вирусологическое, бактериологическое исследования, мониторинг

динамики изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение концентраций такролимуса и циклоспорина А. Всем реципиентам проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндомикардиального биоптата, электро-, эхокардиографическое и коронароангиографическое исследования. Верификация диагноза болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) проводилась по результатам коронароангиографического (КГ) и внутрисосудистого ультразвукового исследования.

В качестве индукционной иммуносупрессии у всех реципиентов был использован базиликсимаб и метилпреднизолон. Основная иммуносупрессивная терапия состояла из комбинации такролимуса (или циклоспорина), микофенолатамофетила и метилпреднизолон.

В пределах первого месяца после ТС 152 (37,78%) реципиентам была выполнена коронарография для исключения/подтверждения ТАКАТ и определения тактики лечения. Под термином ТАКАТ мы понимаем наличие в пересаженном трансплантате гемодинамически значимых (более 75%) атеросклеротических поражений коронарных артерий. Лечебная тактика в отношении этих поражений определяется в соответствии с критериями, принятыми в кардиологической практике для выполнения чрескожных коронарных вмешательств у пациентов, страдающих коронарным атеросклерозом. Однако в связи с особенностями течения посттрансплантационного периода, наличием осложнений, повышающих риск проведения ЧКВ, и предполагаемым вкладом ТАКАТ в нарушение насосной функции трансплантата при его первичной дисфункции тактика выполнения ЧКВ может быть гибкой как в отношении времени выполнения процедуры, так и в отношении предполагаемого объема ЧКВ. По результатам выполнения 152 КГ гемодинамически значимое поражение коронарных артерий было выявлено у 16 пациентов (3,6% от общего количества трансплантаций). Так как КГ были выполнены в течение одного месяца после ТС, данное обстоятельство полностью исключало возможность развития БКАПС, и обнаруженные поражения коронарных артерий у этих реципиентов были расценены исключительно как ТАКАТ. После выполнения ЧКВ все реципиенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты в комбинации с клопидогрелем и низкомолекулярные гепарины.

Анализ клинических результатов производился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота ТАКАТ в популяции реципиентов, которым была выполнена КГ на первом месяце пос-

ле ТС, составила 10,5% ($n = 16$). ЧКВ были выполнены в интервале 1 сутки – 12 месяцев после ТС. ЧКВ, включавшее баллонную ангиопластику и стентирование одной коронарной артерии, было выполнено в посттрансплантационном периоде у 7 (43,8%) реципиентов, двух артерий – у 6 (37,5%), трех – у 2 (12,5%) и четырех – у 1 (6,2%). Индекс реваскуляризации составил $1,8 \pm 0,9$.

В группе пациентов с ТАКАТ ($n = 16$) гендерный состав включал 15 (93,8%) мужчин и 1 (6,2%) женщину. Средний возраст реципиентов с ТАКАТ на момент выполнения ТС составил $48,3 \pm 13,1$ года. У 7 (43,8%) реципиентов причиной развития терминальной сердечной недостаточности явилась дилатационная кардиомиопатия, у 8 (50%) – ишемическая болезнь сердца и у 1 (6,2%) – декомпенсированный аортальный порок. В статусе 1 UNOS ожидали трансплантацию сердца 11 (68,8%) пациентов (1 – ЭКМО, 10 – медикаментозный «мост»), в статусе 2 UNOS – 5 (31,2%). Все трансплантации в группе ТАКАТ выполнялись от АВ0-совместимых доноров по биатриальной, бикавальной или комбинированной методике. Средний возраст доноров составил $47,94 \pm 5,38$ года.

В другой группе пациентов без гемодинамически значимого поражения коронарных артерий по данным коронарографии ($n = 136$) было 122 (89,7%) мужчины и 14 женщин (10,3%). У 73 (53,68%) реципиентов причиной развития терминальной сердечной недостаточности явилась дилатационная кардиомиопатия, у 55 (40,44%) – ишемическая болезнь сердца, у 8 (5,88%) – декомпенсация клапанной патологии, гипертрофическая кардиомиопатия. В статусе 1 UNOS ожидали трансплантацию сердца 31 (22,79%) пациент (ЭКМО и медикаментозный «мост»), в статусе 2 UNOS – 105 (77,21%). В этой группе ЧКВ не выполнялось, а средний возраст донора составил $42,24 \pm 8,91$ года. В группе с ТАКАТ с последующей ЧКВ средний возраст донора составил $47,94 \pm 5,38$ года ($p = 0,013$) (рис. 1).

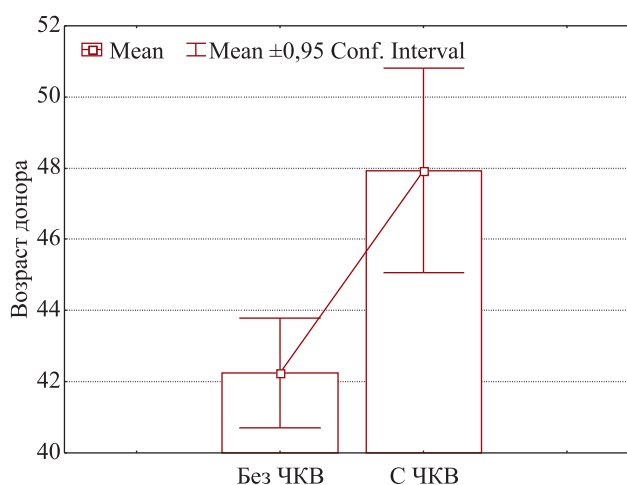


Рис. 1. Средний возраст доноров в группах пациентов с выполненными ЧКВ после ТС и без таковых, $p = 0,013$

У пациентов с выполненными после ТС ЧКВ донорами сердца в 100% (16) являлись мужчины, а в группе, где ЧКВ не выполнялась, доноров-мужчин было 82,58% (109), $p = 0,07$.

У всех пациентов выполнение ЧКВ сопровождалось хорошим непосредственным и отсроченным ангиографическим эффектом. В качестве иллюстрации приводим серию ангиограмм пациента с ТАКАТ (рис. 2–8).

Среди процедурных осложнений наиболее тяжелым стал тромбоз стента в передней межжелу-

дочковой ветви на 11-е сутки после стентирования, который развился у одного пациента в связи с вынужденной отменой антикоагулянтной терапии из-за интраоперационного кровотечения. В связи с тромбозом была выполнена реканализация стента и восстановлена проходимость ПМЖВ, однако произошедший инфаркт с формированием аневризмы ЛЖ обусловил развитие недостаточности насосной функции трансплантата, по поводу которой пациенту в дальнейшем была выполнена ретрансплантация. Малых процедурных осложнений отмечено

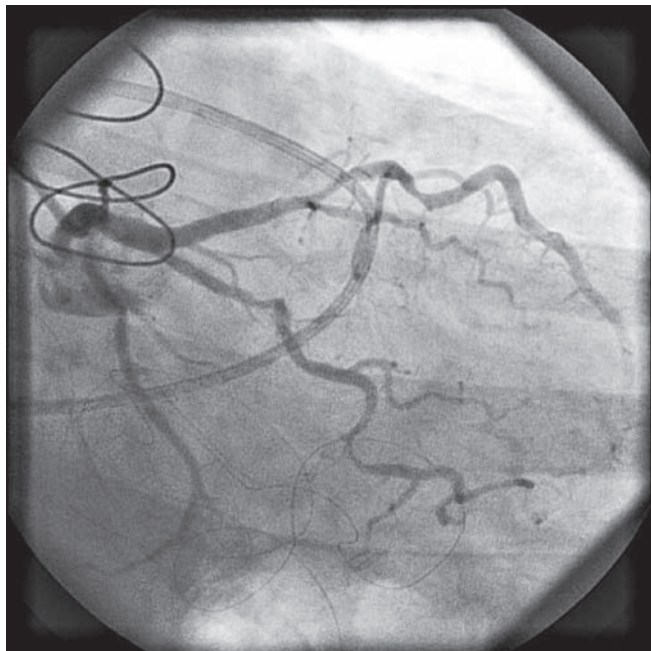


Рис. 2. Левая коронарная артерия. Исход

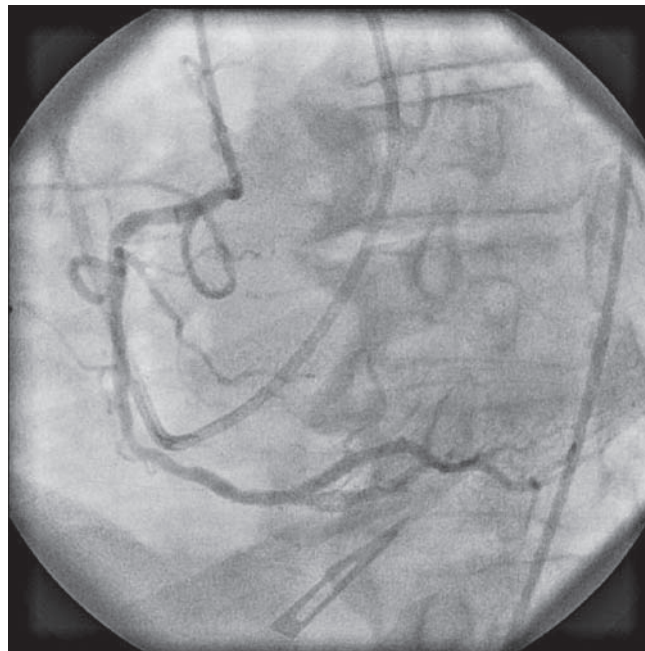


Рис. 3. Правая коронарная артерия. Исход



Рис. 4. Левая коронарная артерия. Непосредственный результат

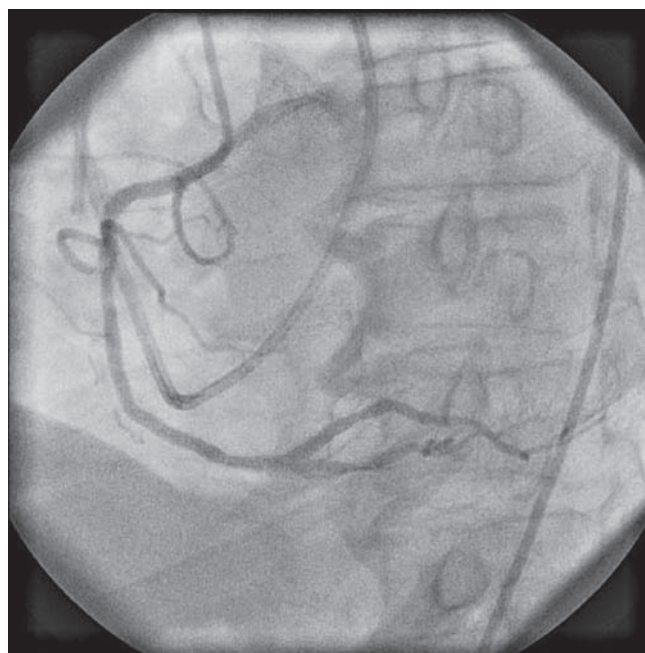


Рис. 5. Правая коронарная артерия. Непосредственный результат

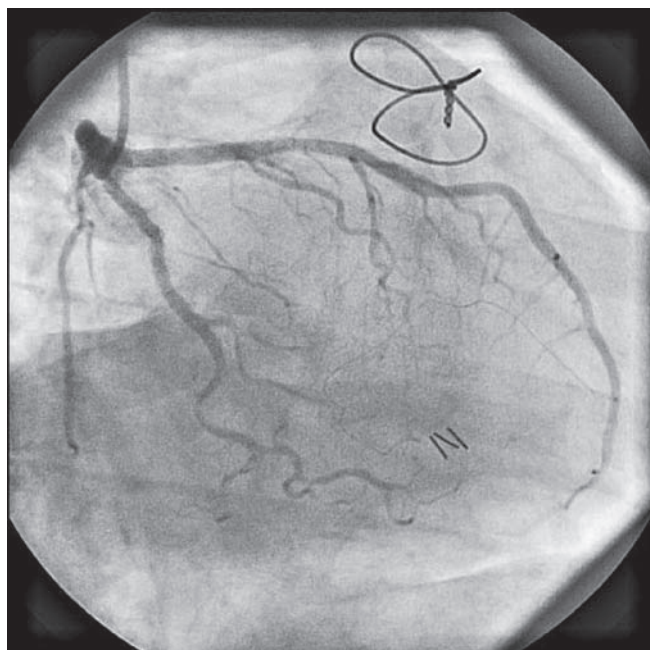


Рис. 6. Левая коронарная артерия. Через 10 месяцев после ЧКВ

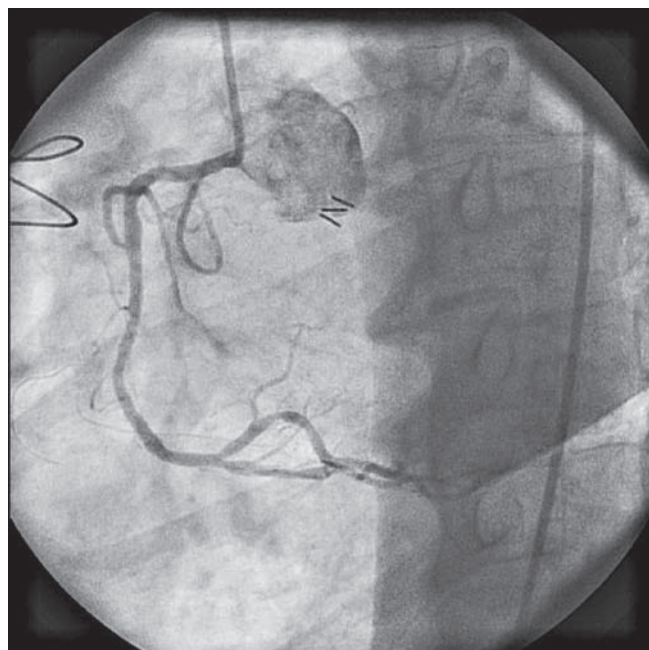


Рис. 7. Правая коронарная артерия. Через 10 месяцев после ЧКВ

не было. Первичная дисфункция трансплантата, потребовавшая в постперфузионном периоде использования вспомогательного кровообращения, отмечена в 2 наблюдениях (12,5%).

Госпитальная летальность в группе пациентов с ТАКАТ, которым было выполнено ЧКВ, составила 12,5% (2 из 16 пациентов) и не была связана с коронарным повреждением трансплантата или развитием осложнений после ЧКВ. В одном случае причиной смерти явилось кровотечение, в другом – инфекция.

Актуральная выживаемость группы реципиентов с ТАКАТ составила 87,5% (рис. 8).

Безусловно, исследования ТАКАТ в аспектах нарастающего дефицита донорских органов и расшире-

ния критериев приемлемости донорских сердец для трансплантации, судя по трендам международных исследований, с каждым годом становятся все более и более актуальными. Увеличение среднего возраста потенциальных доноров, смещение спектра причин развития смерти мозга от черепно-мозговой травмы к нарушениям мозгового кровообращения вследствие артериальной гипертензии неизбежно приведет к большему распространению ТАКАТ в популяции реципиентов сердца [13]. Как показали результаты исследований [3], наличие ТАКАТ драматичным образом не влияет на развитие первичной дисфункции трансплантата. Также не выявлено убедительной корреляции между наличием ТАКАТ у реципиентов и акселерацией развития БКАПС [12]. Представленные результаты показывают, что актуальная выживаемость реципиентов в группе ТАКАТ сопоставима с таковой в общей популяции реципиентов. На сроках наблюдения до 5,5 года не выявлено рестенозов в имплантированных стентах. Следует отметить, что средний возраст доноров в группе ТАКАТ был достоверно выше в сравнении с группой, где ТАКАТ не выявлен ($47,94 \pm 5,38$ и $42,24 \pm 8,91$ года соответственно). На основании этого можно считать, что использование сердец от возрастных доноров несет в себе закономерный риск увеличения частоты ТАКАТ.

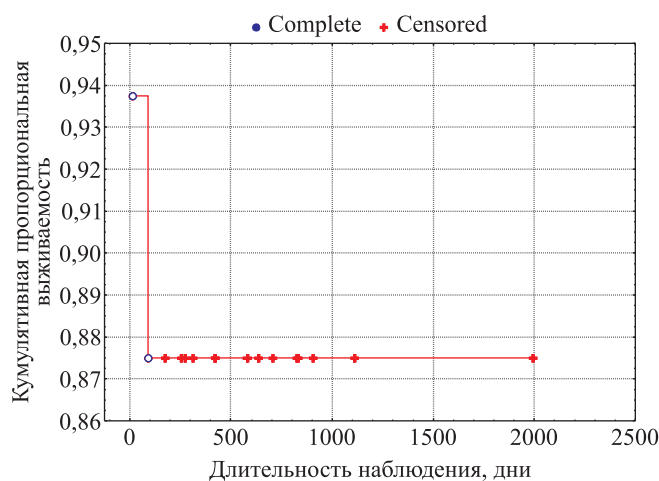


Рис. 8. Кумулятивная пропорциональная пятилетняя выживаемость реципиентов сердца с выполненными чрескожными коронарными вмешательствами по поводу ТАКАТ (n = 16)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют считать, что:

1. Использование трансплантатов от возрастных доноров сопряжено с повышенным риском ТАКАТ у реципиентов.

2. Выполнение ЧКВ по поводу ТАКАТ не сопровождается коронарогенной летальностью после трансплантации сердца и позволяет нивелировать отрицательное влияние стенозирующего поражения коронарных артерий трансплантата на непосредственный и отдаленный результат операции.
3. Актуральная выживаемость пациентов, перенесших ЧКВ по поводу ТАКАТ, сопоставима с таковой в общей популяции реципиентов и на сроке до 5,5 года составляет 87,5%.
4. Сердца от возрастных доноров (старше 50 лет) могут быть с достаточной степенью безопасности использованы для трансплантации. Ввиду высокого риска ТАКАТ использование таких трансплантатов предпочтительно при выполнении urgentных трансплантаций у реципиентов статуса 1 A–B UNOS.

Целесообразно при проведении трансплантации сердца от доноров старше 50 лет информировать о предстоящей трансплантации бригаду эндоваскулярных хирургов и при развитии первичной дисфункции трансплантата в urgentном порядке выполнять коронарографию, при наличии показаний – ЧКВ. Наиболее эффективной мерой оценки коронарного статуса трансплантата является выполнение коронарографии на донорском этапе.

Представленные данные позволяют считать оправданными риски ТАКАТ при выполнении urgentных трансплантаций сердца. Для суждения об отдаленных результатах эндоваскулярного лечения ТАКАТ и его влиянии на развитие и прогрессирование БКАПС необходимо дальнейшее накопление и обобщение клинического материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Саитгареев РШ, Честухин ВВ, Миرونков БЛ, Захаревич ВМ, Попцов ВН, Халилулин ТА и др. Трансмиссионный атеросклероз коронарных артерий пересаженного сердца. Материалы VII Всероссийского съезда трансплантологов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение*. 28–30 мая 2014; XVI: 162. Saitgareev RSh, Chestukhin VV, Mironkov BL, Zakharevich VM, Poptsov VN, Khalilulin TA et al. Donor-transmitted coronary atherosclerosis of transplanted heart. Materials of VII All-Russian Congress of transplantologists. *Russian Journal of Transplantology and artificial organs. Supplement*. May, 28–30, 2014; XVI: 162.
2. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden Ch, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report–2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplant*. October 2013; 32 (10): 965–978.
3. Onnen Grauham, Henryk Siniawski, Michael Dandel, Hans Lehmkuhl, Christoph Knosalla, Miralem Pasic et al. Coronary atherosclerosis of the donor heart – impact on early graft failure. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2007; 32: 634–638.
4. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20: 805–815.
5. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA*. 1953; 152: 1090–1093.
6. Enos WF, Beyer J, Holmes RH. Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. *JAMA*. 1955; 158: 912–914.
7. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA*. 1971; 216: 1185–1187.
8. Virmani R, Robinowitz M, Geer JC, Breslin PP, Beyer JC, McAllister HA. Coronary atherosclerosis revisited in Korean war combat casualties. *Arch Pathol Lab Med*. 1987; 111: 972–976.
9. Joseph A, Ackerman D, Talley JD, Johnstone J, Kupersmith J. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims – an autopsy study. *JACC*. 1993; 22: 459–467.
10. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001; 103: 2705–2710.
11. Grauham O, Patzurek J, Hummel M et al. Donor transmitted coronary atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 568–573.
12. Haiyan Li, Koji Tanaka, Hitoshi Anzai, Brandy Oeser, Dominic Lai, Jon A. Kobashigawa, Jonathan M. Tobis. Influence of Pre-Existing Donor Atherosclerosis on the Development of Cardiac Allograft Vasculopathy and Outcomes in Heart Transplant Recipients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47 (12): 2470–2476.
13. Grauham O, Chang H, Meyer R, Hiemann N, Albert W, Lehmkuhl H et al. Impact of donortransmitted coronary atherosclerosis on outcome after heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 53 (Suppl. I): S48–49.
14. Grauham O, Wesslau C, Hetzer R. Routine screening of donor hearts by coronary angiography is feasible. *Transplant Proc*. 2006; 38: 666–667.
15. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant*. 1998; 17: 744–753.
16. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report–2003. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 616–624.
17. Gao HZ, Hunt SA, Alderman EL, Liang D, Yeung AC, Schroeder JS. Relation of donor age and pre-existing

- donor atherosclerosis on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 623–629.
18. Lietz K, John R, Mancini DM, Edwards NM. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list; implications for donor selection criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1553–1561.
19. Gupta D, Piacentino V 3rd, Macha M et al. Effect of older donor age on risk for mortality after heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78: 890–899.
20. Eisen HJ. Adverse outcomes from the use of older donor hearts in cardiac transplant recipients: the pros and cons of expanded donor criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1562–1564.

Статья поступила в редакцию 1.07.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-39-44

ОБОБЩЕНИЕ МНОГОЛЕТНЕГО ОПЫТА ХИРУРГИИ ПРИБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

*Семеновский М.Л., Акопов Г.А., Анискевич Г.В., Мехтиева Э.К., Тарабарко Н.Н.,
Белокуров Д.А.*

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Обобщен многолетний опыт хирургии приобретенных пороков сердца по разделам: аневризмы аорты, гибридные операции при сочетанных клапанных пороках с ишемической болезнью сердца, оптимизация результатов хирургии аортальных пороков с фракцией изгнания ниже 35%, анализ результатов протезирования клапанов у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. При расслаивающейся аневризме аорты у тяжелой категории больных применение супракоронарного протезирования позволило снизить госпитальную летальность до 7,8%, применение аортального биокондуита у 147 больных позволило уменьшить количество операционных осложнений, летальность 9,8%. Применение гибридного метода хирургии сочетанных пороков у пациентов старше 70 лет (69 больных) позволило снизить госпитальную летальность до 4% (в 3 раза ниже, чем при стандартном подходе). Разработан оригинальный протокол хирургии больных с аортальными пороками и выраженным снижением систолической функции левого желудочка (ср. ФИ – 24,3%). Оперировано 46 больных, госпитальная летальность 4,4%. Протезирование клапанов сердца у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности при госпитальной летальности 4,3% свидетельствует о том, что эта спасательная операция необходима. Ключом улучшения отдаленных результатов является сокращение времени последующей трансплантации почек.

Ключевые слова: приобретенные пороки сердца, аневризма аорты, гибридный метод, трансплантация почки.

SUMMARY OF LONG TERM EXPERIENCE IN ACQUIRED HEART DISEASES SURGERY

*Semenovsky M.L., Akopov G.A., Aniskevich G.V., Mekhtiev E.K., Tarabarko N.N.,
Belokurov D.A.*

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

In this article we discuss the results of surgical treatment in patients with different acquired heart diseases. Procedures ranged from valve reconstruction, coronary artery revascularization, surgical repair or graft repair of the thoracic aorta to hybrid surgery in patients with combined acquired heart valve diseases and coronary artery diseases. The implementation of biological grafts for aortic repair in 147 cases was successfully performed with low in-hospital mortality (9.8%). Hybrid procedures in patients older than 70 years allowed reducing hospital mortality rate in 3 times in comparison with the standard surgery: 4% vs. 12%, respectively. We developed and introduced into clinical practice the original protocol for patients with aortal valve disease and low left ventricular ejection fraction (mean – 24.3%). Due to this protocol 46 procedures were performed, in-hospital mortality was 4.4%. Cardiac surgery in patients on dialysis is one of the priorities in our practice. Our experience demonstrates that short waiting time of kidney transplantation after heart valve replacement improves long-term outcomes.

Key words: acquired heart disease, aortic aneurysm, hybrid approach, kidney transplantation.

В 2014 году Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова отмечает 45-летний юбилей. За прошедший период Центр с полным основанием стал Меккой российской трансплантологии, центром уникального опыта трансплантации сердца, родственной пересадки печени, родственной

трансплантации почек, первой успешной операции трансплантации сердечно-легочного комплекса. Только в 2013 году было выполнено более ста пересадок сердца.

Такому ходу событий, в частности, способствовало создание в Институте по инициативе академика В.И. Шумакова кардиохирургического от-

деления – базы последующей первой успешной трансплантации сердца в СССР. После организации кардиохирургического отделения на протяжении более 40 лет в Институте выполнен ряд во многом оригинальных и приоритетных научно-клинических исследований по различным направлениям современной хирургии приобретенных пороков сердца.

В настоящем сообщении отражены в резюмирующем плане итоги и положения наших разработок.

АНЕВРИЗМА АОРТЫ

Первые операции при аневризме аорты в нашей стране были выполнены в трех центрах: ЦССХ им. А.Н. Бакулева, Институте трансплантологии и РНЦХ им. Б.В. Петровского. В 2002 году группе хирургов (В.И. Шумаков, А.В. Покровский, Л.А. Бокерия, А.И. Малащенко, Ю.И. Белов, М.Л. Семеновский) за разработку основных положений хирургии аневризмы восходящего отдела и дуги аорты была присуждена Государственная премия РФ. На сегодняшний день аневризмы аорты оперируют во многих центрах. Чаще всего выполняются операции Бенталла Де Боно. Растет также число клапансохраняющих операций: супракоронарное протезирование, операции Дэвида, Якуба. Буквально в последние несколько лет становится «модной» операция Florida Sleeve с реимплантацией корня аорты в сосудистый протез. Однако по-прежнему, когда хотят оценить уровень центра кардиохирургии, подчеркивают, что там оперируют аневризмы аорты. В Центре трансплантологии выполнено около 400 операций при этой патологии. Но аневризма аневризме рознь. При аневризме аорты без расслоения даже с выраженной аортальной недостаточностью на сегодняшний день особых проблем нет и можно с успехом выполнить в плановом порядке проще всего «красивую» операцию Бенталла Де Боно и по опыту хирурга тот или иной вид клапансохраняющей операции.

Совсем другой расклад, когда речь идет о расслаивающей аневризме аорты, особенно I и IIa типа, с острой недостаточностью аортального клапана. Как правило, это тяжелые больные в острой и подострой стадии расслоения с различными осложнениями (гемоперикард, гемоторакс, анурия, нарушения гемодинамики и др.). Требуется неотложная операция, часто с необходимостью протезирования дуги аорты. Госпитальная летальность у этой категории больных достигает 30% [1]. Задача номер один – снижение послеоперационной летальности.

В каком направлении мы видим решение этой проблемы? Правильный выбор метода операции. Не следует заниматься эквилибристикой и расширять показания к протезированию дуги аорты. К этому должны быть строгие показания. В первую очередь это отрыв брахиоцефальных артерий от истинного просвета аорты, когда вынужденно приходится делать операцию на дуге. Во всех остальных случаях, если начальное расслоение относится к восходящему отделу, достаточно сделать операцию Бенталла Де Боно с частичным протезированием дуги. Это значительно снижает травматичность операции, и естественно, летальность. Судя по опыту некоторых клиник, возможно перспективным является применение гибридных операций: протезирование восходящей аорты и стентирование дистальных ее отделов. Также возможно перспективным является более широкое использование клапансохраняющих операций Дэвида и Якуба. Но при расслаивающей аневризме аорты у тяжелых больных сложно решиться на эти технически непростые и более длительные операции.

Мы реанимировали и развили идею супракоронарного протезирования аорты применительно к определенной категории больных с расслаивающей аневризмой аорты и аортальной недостаточностью. В протоколе этой операции была реализована концепция сохранения аортального клапана у исходно крайне тяжелой группы пациентов, как правило, немолодого возраста с атеросклеротической при-

Семеновский Михаил Львович – д. м. н., профессор, заведующий кардиохирургическим отделением № 1 ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Акопов Григорий Александрович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник того же отделения. *Анискевич Георгий Владимирович* – врач сердечно-сосудистый хирург того же отделения. *Мехтиев Эльнар Князевич* – врач сердечно-сосудистый хирург того же отделения. *Тарабарко Николай Николаевич* – врач-хирург того же отделения. *Белокуров Денис Александрович* – врач-хирург того же отделения.

Для корреспонденции: Семеновский Михаил Львович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (495) 190-28-46. E-mail: m.semenowsky@yandex.ru.

Semenovsky Mikhail Lvovich – Professor, Head of Division cardiovascular surgery № 1 V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Akopov Grigory Aleksandrovich* – Leading Research Fellow at the same division. *Aniskevich Georgy Vladimirovich* – cardiovascular surgeon at the same division. *Mekhtiev Elnar Knjazeovich* – cardiovascular surgeon at the same division. *Tarabarko Nikolay Nikolaevich* – surgeon at the same division. *Belokurov Denis Aleksandrovich* – surgeon at the same division.

For correspondence: Semenovsky Mikhail Lvovich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (495) 190-28-46. E-mail: m.semenowsky@yandex.ru.

дой расслоения, при которой обычно нет значимого расширения синусов Вальсальвы, а аортальная недостаточность обусловлена распространением расслоения на комиссуры с пролабированием створок. За счет меньшей травматичности и сокращения времени ИК и ишемии миокарда удалось добиться значительного снижения госпитальной летальности (до 7% на 38 операций) [2]. Нам кажется, что это положение нашло положительный отклик в практической деятельности других кардиохирургических центров страны.

Травматичность операции, в частности при расслаивающей аневризме, может быть снижена при использовании биокондуитов. В этих случаях практически нет ни одного из частых осложнений-кровотечений, упрощается выполнение анастомозов. Всего биокондуит применен у 147 больных. Реепераций не было. Отдаленная летальность 9,8% [3].

При частичном или полном протезировании дуги аорты и остановки кровообращения, как известно, используют для защиты головного мозга ретроградную или антеградную перфузию сосудов головы. До последнего времени мы применяли РПГМ с общей гипотермией до 15–18° С. Выполнено в этих условиях 50 операций при расслаивающей аневризме с остановкой кровообращения до 54 минут (максимально 110 минут). Случаев инсульта и стойких нарушений мозгового кровообращения не было. Транзиторные неврологические нарушения были отмечены в 12,3% случаев и носили кратковременный характер (1–6 суток). Экстубация трахеи на операционном столе произведена в 76% случаев [4]. Сказанное позволяет считать, что РПГМ является простым, удобным и вполне эффективным методом протекции головного мозга, и рекомендовать данный метод в качестве заслуживающей внимания альтернативы антеградной перфузии.

II. ГИБРИДНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОГО ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

На протяжении многих лет мы выступаем пионерами и пропагандистами применения гибридного метода лечения сочетанной патологии. Это мотивируется двумя факторами: относительно высокой летальностью при одномоментном стандартном шунтировании и протезировании клапанов сердца (особенно в старшей возрастной группе) и успехами интервенционной кардиологии. Таблица литературных данных отражает это положение (табл. 1, 2).

По данным David M. Shahian (2009), у пациентов старше 70 лет летальность выше, чем у 50-летних

Таблица 1

Летальность при стандартном подходе хирургического лечения сочетанной патологии

Авторы	Количество больных (возраст, лет)	Летальность	
		ПАК + АКШ, %	ПМК + АКШ, %
Joseph M. Craver, 1999 [5]	n = 438 (70–79)	11,4	23,3
Langanay T., 2004 [6]	n = 112 (старше 80)	13	–
Jayan Nagendran, 2005 [7]	n = 58 (старше 80)	–	16
Felipe H. Valle, 2010 [8]	n = 230 (старше 75)	14	–
Олофинская И.Е., 2010 [9]	n = 49 (65–76)	12,5	15,3

Таблица 2

Летальность при гибридном методе

Автор	Количество больных (ср. возраст, лет)	2-этапный метод	«1-stop»	Летальность, %
John G. Byrne, 2005 [11]	n = 26 (72)	22	4	3,8
Brinster D.R., 2006 [12]	n = 16 (76)	4	12	5,5
Umakanthan R., 2009 [13]	n = 32 (69)	4	28	3,1

пациентов, в 1,8 раза, и в 2,4 раза выше при МПК + АКШ [10].

В Центре трансплантологии гибридный метод лечения сочетанной патологии начали эпизодически применять с 1994 года. Систематически эта процедура в отделении реконструктивной хирургии как метод выбора используется с 2005 года. Всего за этот период выполнено 188 операций с госпитальной летальностью 3,7%. На нашем материале лучше всего преимущество такого подхода подтверждается результатами гибридных операций у 69 пациентов в возрасте от 70 до 83 лет. Госпитальная летальность составила 4%. Пятилетняя выживаемость – 86,3%. За этот период не было ни одного случая инфаркта миокарда, и только одно рестентирование.

Учитывая полученные результаты, имеет смысл пересмотреть идеологию подхода к хирургическому лечению сочетанного поражения клапанов сердца и коронарных артерий в группе больных с высоким уровнем риска, в сторону гибридных операций. В старшей возрастной группе это является методом выбора.

Лучше использовать одномоментные операции «1-stop». Еще лучше, когда это делают в так называемых гибридных операционных.

III. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С АОРТАЛЬНЫМИ ПОРОКАМИ И ВЫРАЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Нет нужды говорить о том, что больные аортальными пороками с действительно выраженной систолической дисфункцией левого желудочка – это очень тяжелая группа пациентов, которым чаще всего либо отказывают в операции, либо предлагают, если нет противопоказаний, трансплантацию сердца, либо все же оперируют. В последнем случае госпитальная летальность остается высокой (табл. 3).

Таблица 3

Госпитальная летальность при коррекции аортального порока, осложненного систолической дисфункцией левого желудочка

Авторы	Госпитальная летальность, %
Connolly H.M. et al., 2000 [14]	21
Powell D.E. et al., 2000 [15]	18
Chaliki H.P., 2002 [16]	14
Rothenburger M. et al., 2003 [17]	10,9
Sharony R. et al., 2003 [18]	10,1
Tarantini G. et al., 2003 [19]	8
Vaquette B. et al., 2005 [20]	12
Джангулян Н.Г., Бокерия Л.А., 2005 [21]	8,3
Levi F. et al., 2008 [22]	16
Halkos M.E. et al., 2009 [23]	10,9
Wen-Hong Ding et al., 2009 [24]	10
Шматов Д.В., Караськов А.М. и др., 2010 [25]	10,5

С целью оптимизации результатов операции у этой категории больных был разработан специальный протокол до- и послеоперационного ведения:

1. Предоперационная подготовка больных в условиях реанимации с применением левосимендана.
2. Использование в периоперационном периоде заместительной почечной терапии.
3. При сочетании клапанного порока и ИБС проведение гибридных операций.
4. Как правило, трикуспидальная аннулопластика с целью снижения объемной перегрузки желудочков сердца.
5. Ранняя экстубация и активизация больных как профилактика дыхательных и инфекционных осложнений.

Согласно этому протоколу оперировано 46 больных с аортальными пороками и средней ФВЛЖ, по данным ЭхоКГ, 24,3% (минимально 12%) и по данным сцинтиграфии миокарда $23,9 \pm 2,8\%$. Госпитальная летальность составила 4,4%.

Важно подчеркнуть, что избранный подход, и естественно, коррекция нарушений внутрисердечной гемодинамики, объективно приводит к улучшению состояния пациентов (ФВ при выписке 40–45%), которым до недавнего времени, как правило, в операции отказывали.

IV. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ, И РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Первая в нашей стране операция протезирования клапана у больного в терминальной стадии ХПН была выполнена в июле 1993 года. Это был своеобразный вызов, так как долгое время считали, что ХПН является противопоказанием к операции в условиях искусственного кровообращения. Да и сегодня в этом отношении нет большого энтузиазма, и, как правило, больные с ХПН и пороками сердца направляются в институт трансплантологии.

Всего выполнено 50 операций у 46 больных. Это были операции одноклапанного протезирования, замена двух клапанов, репротезирование, протезирование восходящей аорты при расслаивающей аневризме. Основной причиной пороков был инфекционный, так называемый диализный эндокардит. Септическое состояние значительно ухудшало дооперационный статус пациентов. Фактически это были спасительные операции в острой стадии у тяжелой категории больных. Важно подчеркнуть, что почти у половины больных после операции на сердце были выполнены трансплантации почек, что значительно улучшало выживаемость (рис. 1, 2).

И еще: операции протезирования клапанов были выполнены у 17 реципиентов почечного трансплантата. Важно, что в большинстве случаев функция трансплантата не страдала.

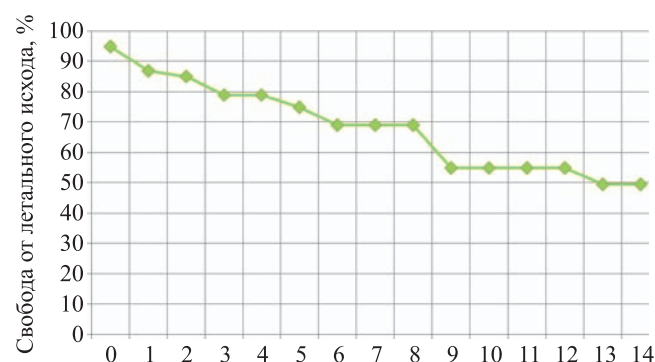


Рис. 1. Отдаленная выживаемость в общей группе при среднем сроке наблюдения до 5 лет составила 49,6%

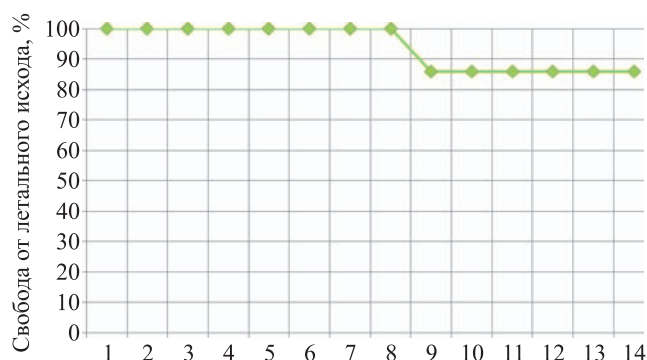


Рис. 2. Выживаемость больных, которым была выполнена трансплантация почки после операции на сердце

Естественно, что в процессе разработки проблемы был сформирован протокол до- и послеоперационного ведения больных. Госпитальная летальность оказалась вполне удовлетворительной, около 4,3%, заметно ниже, чем в других зарубежных клиниках (табл. 3). Как видно из таблицы, отдаленные результаты оставляют желать лучшего. Ключом улучшения отдаленных результатов является стремление к сокращению времени до трансплантации почки.

Резюмируя, можно утверждать, что сегодня нет оснований отказать в кардиохирургической помощи больным с ХПН; тем самым улучшая у них прогноз жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000; 283: 897.
- Семеновский МЛ, Акопов ГА. Альтернативный метод хирургической коррекции расслаивающих аневризм аорты в сочетании с аортальной недостаточностью. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; XI (4): 30–39. Semenovskii ML, Akopov GA. Al'ternativnyi metod khirurgicheskoi korrektsii rasslaivayushchikh anevrizm aorty v sochetanii s aortal'noi nedostatochnost'yu. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; XI (4): 30–39.
- Муслимов РШ. Биокондуиты в хирургии аневризм восходящего отдела аорты. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. Muslimov RSh. Biokonduity v khirurgii anevrizm voskhodyashchego otdela aorty. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2004.
- Тарабарко НН, Семеновский МЛ, Акопов ГА, Попцов ВН. Ретроградная перфузия головного мозга как метод его защиты во время гипотермической остановки кровообращения при операциях на восходящем отделе и дуге аорты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; XIII (3): 41–45. Tarabarko NN, Semenovskii ML, Akopov GA, Poptsov VN. Retrogradnaya perfuziya golovnogo mozga kak metod ego zashchity vo vremya gipotermicheskoi ostanovki krovoobrashcheniya pri operatsiyakh na voskhodyashchem otdel i duge aorty. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2011; XIII (3): 41–45.
- Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW, Shen Y, Guyton RA, Gott JP. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 1104–1110.
- Langanay T, De Latour B, Ligier K, Derieux T, Agnino A., Verhoye JP. Surgery for aortic stenosis in octogenarians: influence of coronary disease and other comorbidities on hospital mortality. *J Heart Valve Dis.* 2004; 13: 545–552.
- Nagendran Jayan, Colleen Norris, Andrew Maitland, Arvind Koshal, Ross DB. Is mitral valve surgery safe in octogenarians? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 28: 83–87.
- Valle Felipe H, Altamiro R Costa, Edemar MC Pereira, Eduardo Z Santos. Morbidity and Mortality in Patients Aged over 75 Years Undergoing Surgery for Aortic Valve Replacement. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Jun; 94 (6): 720–725.
- Олофинская ИЕ. Результаты хирургического лечения приобретенных пороков сердца у больных пожилого возраста; факторы риска, прогноз. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2010. Olofinskaya IE. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya priobretennykh porokov serdtsa u bol'nykh pozhilogo vozrasta; faktory riska, prognoz. Dis. ... dokt. med. nauk. M., 2010.
- David M Shahian, Sean M. O'Brien, Giovanni Filardo, Rachel S Dokholyan, Victor A Ferraris. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 3—Valve Plus Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88: 43–62.
- Byrne JG, Leacche M, Unic D, Rawn JD, Simon DI, Rogers CD, Cohn LH. Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery («hybrid approach») for patients with complex coronary and valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 14–18.
- Brinster DR, Byrne M, Rogers CD, Baim DS, Simon DI, Couper GS, Cohn LH. Effectiveness of same day percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement for aortic stenosis and moderate coronary disease («hybrid approach»). *Am J Cardiol.* 2006; 98: 1501–1503.
- Ramanan Umakanthan, Marzia Leacche. Combined PCI and Minimally Invasive Heart Valve Surgery for High-Risk Patients. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2009; 11: 492–498.
- Connolly HM, Jay K, Hartzell V et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000; 101: 1940–1946.
- Powell DE, Paul A Tunick, Barry P Rosenzweig et al. Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis and Severe Left Ventricular Dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1337–1341.

16. *Chaliki HP, Mohty D, Avierinos J-F et al.* Outcomes after aortic valve replacement in patient with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation*. 2002; 106: 2687–2696.
17. *Rothenburger M, Drebber K, Tjan TD et al.* Aortic valve replacement for aortic regurgitation and stenosis, in patients with severe left ventricular dysfunction / M. Rothenburgera. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 23: 703–709.
18. *Sharony R, Eugene A. Grossi, Paul C. Saunders et al.* Aortic valve replacement in patients with impaired ventricular function. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 1808–1814.
19. *Tarantini G, Buja P, Scognamiglio R et al.* Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinants of cardiac mortality and ventricular function recovery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 879–885.
20. *Vaquette B, Corbineau H, Laurent M et al.* Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome. *Heart*. 2005; 91 (10): 1324–1329.
21. *Джангулян НГ.* Эффективность хирургической коррекции аортального стеноза в группе пациентов с низкой сократительной способностью миокарда. *Врач-аспирант*. 2005; 24: 12. *Dzhangulyan NG.* Effektivnost' khirurgicheskoi korrektsii aortal'nogo stenoza v gruppe patsientov s nizkoj sokratitel'noy sposobnost'yu miokarda. *Vrach-aspirant*. 2005; 24: 12.
22. *Levy F, Laurent M, Monin JL et al.* Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1466–1472.
23. *Halkos ME, Edward P. Chen, Eric L. Sarin et al.* Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 746–751.
24. *Wen-Hong Ding, Yat-Yin Lam, Alison Duncan et al.* Predictors of survival after aortic valve replacement in patients with low-flow and high gradient aortic stenosis. *Eur J Heart Failure*. 2009; 11 (9): 897–902.
25. *Шматов ДВ, Железнев СИ, Астапов ДА, Караськов АМ и др.* Непосредственные результаты протезирования аортального клапана у пациентов с аортальным стенозом и систолической дисфункцией левого желудочка. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010; 4: 24–28. *Shmatov DV, Zheleznev SI, Astapov DA, Karas'kov AM et al.* Neposredstvennye rezul'taty protezirovaniya aortal'nogo klapana u patsientov s aortal'nym stenozom i sistolicheskoi disfunktsiei levogo zheludochka. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2010; 4: 24–28.

Статья поступила в редакцию 17.07.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-45-53

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПЕЧЕНИ

Готье С.В.^{1, 2}, Мойсюк Я.Г.^{1, 2}, Попцов В.Н.^{1, 2}, Корнилов М.Н.¹, Ярошенко Е.Б.¹, Погребниченко И.В.^{1, 2}, Мойсюк Л.Я.¹, Сушков А.И.¹, Малиновская Ю.О.¹, Цой Д.Л.¹

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Цель данного исследования – изучить выживаемость больных и трансплантатов в зависимости от диагноза первичного заболевания, наличия ранней дисфункции трансплантата, причины летальности на разных сроках, проанализировать результаты ретрансплантаций. **Материалы и методы.** С декабря 2004 года по июнь 2014 года в ФНЦТИО было выполнено 192 трансплантации печени от доноров с диагнозом «смерть мозга» 186 реципиентам в возрасте от 5 лет до 71 года. В структуре показаний к трансплантации на первом месте по частоте находился цирроз печени, чаще всего в исходе гепатита С, затем гепатоцеллюлярная карцинома, дисфункция трансплантата печени и другие заболевания. **Результаты и обсуждение.** Однолетняя выживаемость реципиентов составляет 89,5%, трансплантатов – 87,7%, трехлетняя – 87 и 84,6%, пятилетняя – 83,5 и 83,0% соответственно. Периоперационная летальность составила 8%, отдаленная – 5,9%. Основной причиной смерти в раннем послеоперационном периоде являлись первично не функционирующие трансплантаты (ПНФТ) – 66,7% потеря, в отдаленном – одинаково часто (36,4% потеря) злокачественные новообразования и инфекции. Ранняя дисфункция трансплантата (РДТ), включая ПНФТ, статистически значительно снижает выживаемость в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,0002$). Однако у большинства больных РДТ обратима и в этом случае в дальнейшем не влияет на выживаемость. При использовании трансплантата от стандартного донора частота РДТ была статистически значительно меньше – 21,2%, чем при расширении критериев – 40,6% ($p = 0,0431$), а частота ПНФТ составила 0,0 и 8,5%, соответственно ($p = 0,0835$). Пятилетняя выживаемость при трансплантации по поводу ГЦК значительно ниже, чем при наличии других показаний – 40,8% ($p = 0,003$). **Заключение:** выживаемость реципиентов после трансплантации печени в нашем центре на сроке до 10 лет сопоставима с результатами мировых регистров.

Ключевые слова: трансплантация печени, выживаемость, ранняя дисфункция трансплантата, первично не функционирующий трансплантат, ретрансплантация, гепатоцеллюлярная карцинома.

LONG-TERM OUTCOMES OF DECEASED DONOR LIVER TRANSPLANTATION

Gautier S.V.^{1, 2}, Moysyuk Y.G.^{1, 2}, Poptsov V.N.^{1, 2}, Kornilov M.N.¹, Yaroshenko E.B.¹, Pogrebniichenko I.V.^{1, 2}, Moysyuk L.Ya.¹, Sushkov A.I.¹, Malinovskaya Yu.O.¹, Tsoy D.L.¹

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Department of Transplantology and Artificial Organs of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim of the study was to evaluate patient and graft survival after liver transplantation (LT) and to determine if primary disease diagnosis, early graft dysfunction or other factors affect it. Furthermore, we analyzed the reasons of short-term and long-term deaths or retransplantations. **Materials and methods.** 192 LTs from donors with brain death were performed from December 2004 until June 2014. Recipient age varied from 5 to 71 years. Most frequent diagnosis was liver cirrhosis (mainly due to hepatitis C), then hepatocellular carcinoma (HCC), liver graft dysfunction, etc. **Results and discussion.** 1-year patient survival is 89.5%, graft survival is 87.7%, 3-year – 87% and 84.6%, respectively, and 5-year – 83.5% and 83.0%, respectively. Early mortality (in first 30 days after transplantation) was 8%, long-term mortality – 5.9%. Primary non-function graft (PNF) was the reason of 66.7% early deaths. In the long term, infections and oncology were the reasons of death with the same frequency – 36.4%. Early graft dysfunction including primary non-function significantly decreases short term survival ($p = 0.0002$). Nevertheless, in the majority of cases graft function improves and doesn't affect survival. Donor factors

play role in outcomes: early dysfunction is higher (40.6%) in extended criteria donor group than in standard donor group ($p = 0.0431$). PNF has the same trend – 8.5% and 0.0%, respectively, but without significance ($p = 0.0835$). 5-year survival is remarkably lower in HCC group 40.8% ($p = 0.003$) than in other groups. **Conclusion:** survival after liver transplantation in our Center is comparable with the results of the world's centers.

Key words: liver transplantation, survival, primary graft dysfunction, retransplantation, hepatocellular cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Первая трансплантация печени в нашем центре, называвшемся тогда «НИИ трансплантологии и искусственных органов», была выполнена его директором академиком В.И. Шумаковым 27 февраля 1990 г. больной с гигантской злокачественной опухолью печени. Операция прошла успешно, больная была выписана и представлена в апреле того же года на заседании Московского общества хирургов, однако погибла через несколько месяцев в результате рецидива опухоли. В последующие два года были выполнены еще 12 операций, но ни в одном наблюдении не было получено долгосрочного выживания реципиента. В силу неудовлетворительных результатов и других причин объективного и субъективного характера операции были прекращены на длительное время.

Современная история трансплантации трупной печени в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (ФНЦТИО) берет свое начало с декабря 2004 г., когда программа была возобновлена, и стабильно развивается с использованием современных технологий и достижением хороших непосредственных и отдаленных результатов. Пер-

вая больная, оперированная В.И. Шумаковым в 2004 году, перенесла успешную ретрансплантацию через 5 лет и в настоящее время жива с хорошей функцией второго трансплантата.

При сохраняющейся тенденции к ежегодному росту количества трансплантаций печени в России с использованием ресурсов как прижизненного, так и посмертного донорства, в 2013 г. силами 15 центров было выполнено 273 трансплантации (1,9 на млн населения) (рис. 1). Эти сведения гово-

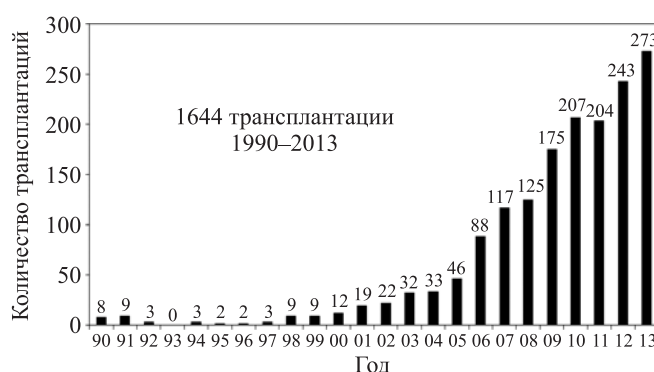


Рис. 1. Развитие трансплантации печени в России (количество операций в год)

Готье Сергей Владимирович – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Федеральный научный центр им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадиевич* – д. м. н., заведующий отделом клинической трансплантологии и отделением трансплантации печени и почки того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Корнилов Максим Николаевич* – к. м. н., врач-хирург того же центра. *Ярошенко Екатерина Борисовна* – к. м. н., врач-терапевт того же центра. *Погребниченко Игорь Викторович* – к. м. н., заведующий отделением координации органного донорства того же центра; ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Леонид Янович* – врач-реаниматолог того же центра. *Сушков Александр Игоревич* – научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра. *Малиновская Юлия Олеговна* – врач-терапевт того же центра. *Цой Дмитрий Львович* – клинический ординатор того же центра.

Для корреспонденции: Мойсюк Ян Геннадиевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. +7 (963) 644-96-31. E-mail: moysyuktrans@list.ru.

Gautier Sergey Vladimirovich – Director V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; Head Department of Transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Yan Gennadievich* – Head of Liver and Kidney transplantation Division, at the same center; professor of Chair of Transplantology and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Poptsov Vitaliy Nikolaevich* – prof., Head of Anesthesia and Intensive Care Department at the same center; professor of Chair of Transplantology and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Kornilov Maksim Nikolaevich* – surgeon at the same center. *Yaroshenko Ekaterina Borisovna* – physician at the same center. *Pogrebniichenko Igor Viktorovich* – head of the Organ Procurement unit at the same center; fellow of Chair of Transplantology and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Leonid Yanovich* – intensivist at the same center. *Sushkov Aleksandr Igorevich* – research fellow at the same center. *Malinovskaya Yulija Olegovna* – physician at the same center. *Tsoy Dmitriy Lvovich* – intern at the same center.

For correspondence: Moysyuk Yan Gennadievich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel: +7 (963) 644-96-31. E-mail: moysyuktrans@list.ru.

рят об освоении и постепенном практическом распространении методики, но не содержат данных о клинической эффективности. Только 6 центров выполнили 20 и более пересадок за предыдущий год, и только 3 из них располагают опытом более 100 операций и сроками наблюдения до 10 лет и более [1–4].

С точки зрения оценки клинической эффективности и терапевтической значимости метода трансплантации печени, а также определения путей улучшения непосредственных и отдаленных результатов представляется важным и своевременным анализ 10-летнего опыта нашего центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены результаты 192 трансплантаций трупной печени у 186 больных, выполненных в ФНЦТИО за период с декабря 2004 года по июнь 2014 года (рис. 2).

В том числе были выполнены: одна одномоментная трансплантация печени и поджелудочной железы, две – печени и почки, 12 ретрансплантаций, 6 сплит-трансплантаций расширенной правой доли. Наиболее частым показанием к трансплантации печени явился цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита (рис. 3). В структуре вирусных гепатитов преобладал гепатит С, в 15 наблюдениях на фоне вирусного гепатита имела место гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), послужившая ведущим показанием к операции (рис. 4).

Демографические характеристики реципиентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Медиана	[25%; 75%]	Min–Max
Возраст на момент операции, лет	43	31; 53	5–71
Возраст детей (<18 лет, n = 11), лет	13	10; 15	5–17
Пол, n (%)	Жен. – 110 (57,3) Муж. – 82 (42,7)		
MELD, баллы	18	12; 23	6–40
Срок наблюдения, мес.	26	10; 58	1–114

Орган для трансплантации во всех наблюдениях получали от доноров в возрасте от 18 лет до 71 года ($37,7 \pm 13,7$ года) со смертью мозга (рис. 5). Консервацию осуществляли раствором НТК. Медиана срока холодовой ишемии составила 412 минут, при интерквартильном размахе – [352; 480], минимальном и максимальном значении 205 и 763 мин соответственно.

При выполнении операции использовались различные методики кавальной реконструкции (рис. 6). Время тепловой ишемии трансплантата колебалось в пределах 19–81 мин при медиане 39 мин и интерквартильном размахе [33; 45].

В 79 наблюдениях трансплантация печени выполнена по классической методике с резекцией позадипеченочного отдела нижней полой вены, в остальных 113 – с сохранением нижней полой вены в различных вариантах. Все операции выполнены без обходного вено-венозного шунтирования. Выбор методики определялся конкретной интраопера-

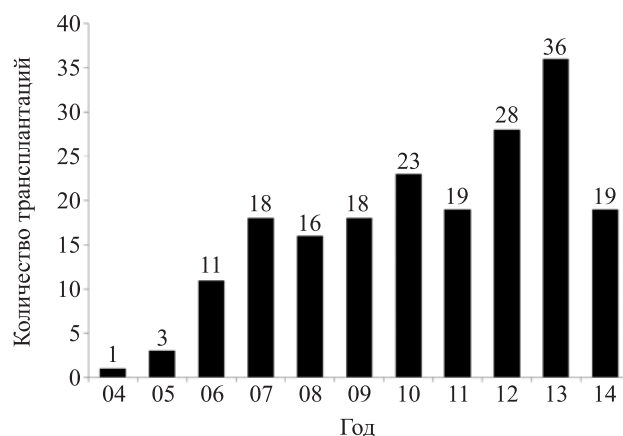


Рис. 2. Развитие программы трансплантации печени в ФНЦТИО (количество операций в год)

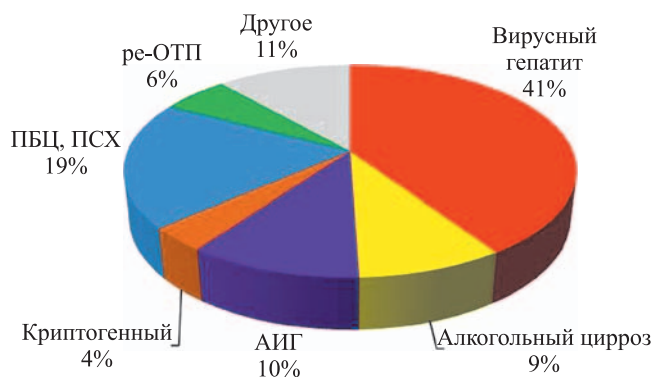


Рис. 3. Показания к трансплантации печени. АИГ – аутоиммунный гепатит; ПБЦ – первичный билиарный цирроз; ПСХ – первичный склерозирующий холангит

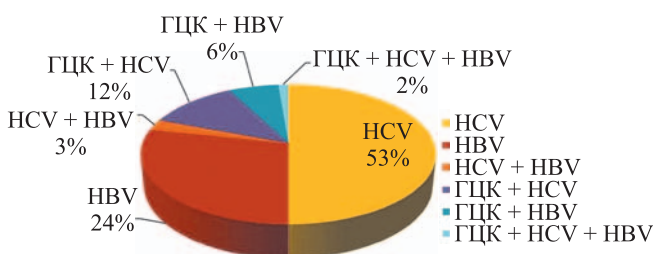


Рис. 4. Структура циррозов вирусной этиологии, послуживших показанием к трансплантации печени. HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

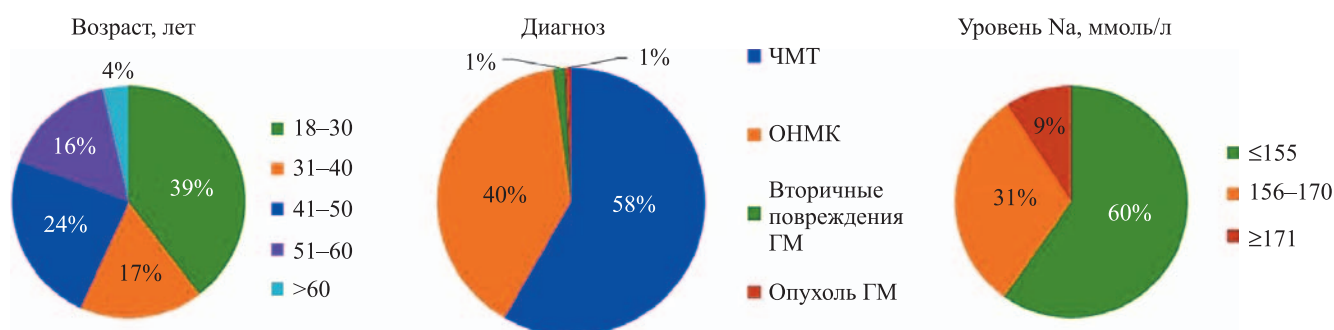


Рис. 5. Характеристики доноров. ЧМТ – черепно-мозговая травма; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГМ – головной мозг

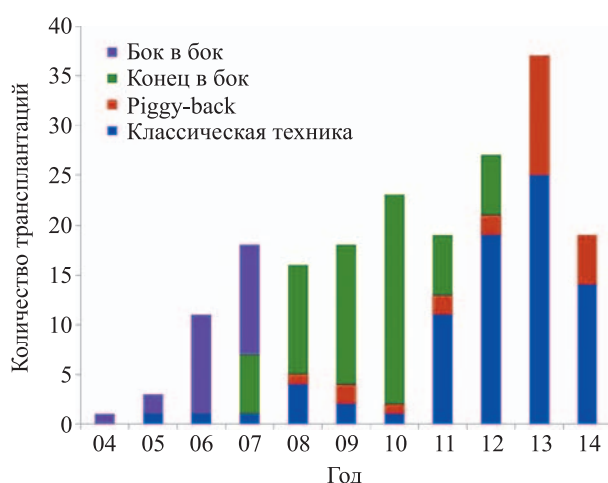


Рис. 6. Использованные методики кавальной реконструкции при трансплантации печени

ционной ситуацией; 12 ретрансплантаций печени в раннем и отдаленном сроке после первой операции (от 2 суток до 13 лет) выполнены как после трансплантации трупной печени ($n = 6$), так и после трансплантации от живого родственного донора ($n = 6$).

Для определения ранней дисфункции трансплантата (РДТ) пользовались критериями, предложенными в 2010 году Olthoff и соавт. [5]:

- уровень билирубина более 170 мкмоль/л на 7-й день после трансплантации;
- МНО более 1,6 на 7-й день после трансплантации;
- максимальный уровень аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) более 2000 МЕ/мл в течение первых 7 дней после трансплантации.

Диагноз РДТ считался установленным, когда положительным был хотя бы один из приведенных критериев.

Первично не функционирующим трансплантатом (ПНФТ) считали трансплантат с тяжелой (необратимой) степенью РДТ, утраченный (ретрансплантация или смерть пациента) в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) по причинам, не связанным с хирургическими осложнениями (тромбозы, билиарные осложнения, кровотечения и др.) или острым отторжением.

Статистические методы расчета выживаемости и других показателей

Для описания количественных данных первоначально с помощью критерия Лиллиефорса проводили проверку на нормальность распределения. Распределение считали нормальным при $p > 0,01$, далее рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) и представляли данные в виде $M \pm SD$. Для ненормально распределенных количественных данных указывали медиану, интерквартильный размах, а также максимальное и минимальное значения.

Для сравнения групп количественных данных во всех случаях независимо от распределения использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот наблюдаемых признаков в группах везде использован точный критерий Фишера.

Выживаемость реципиентов и трансплантатов рассчитывали по методу Каплана–Мейера. При сравнении выживаемости в двух группах пользовались Log-rank-тестом, при сравнении выживаемости в 3 и более группах использовали критерий Хи-квадрат.

При всех сравнениях различия считали достоверными при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выживаемость больных и трансплантатов

На момент написания статьи живы 160 (86%) реципиентов, умерли на различных сроках 26. Из 192 трансплантатов продолжают функционировать 160 (83,3%), утрачено 32: 26 в связи со смертью больного и 6 в связи с ретрансплантацией. Актуаральная выживаемость трансплантатов и реципиентов приведена на рис. 7 и 8. Кривые выживаемости показывают, что основные потери как больных, так и трансплантатов приходятся на первый месяц после операции: 57,7 и 63,3% потерь соответственно.

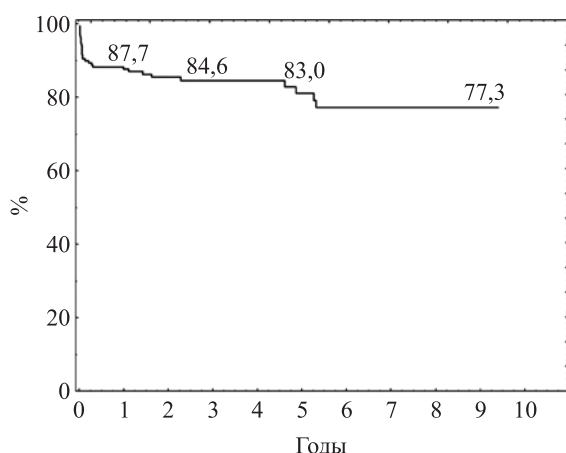


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов

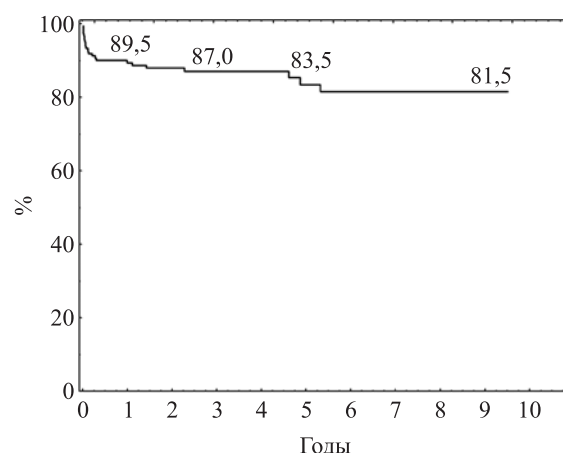


Рис. 8. Выживаемость реципиентов

Данные о причинах периоперационной (до 30 дней) и отдаленной летальности представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Причины периоперационной летальности (до 30 дней)

Причина смерти	n
ПНФТ	10
Отек головного мозга	1
Кровотечение из ВРВП	1
Легочные и кардиальные	2
Молниеносный сепсис	1

Примечание. ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода.

Таблица 3

Причины отдаленной летальности

Причина смерти	n	Срок, мес.
ОНМК	1	1,5
Центральный понтинный миелолиз (ЦПМ)	1	3
Фиброзирующий холестатический гепатит С	1	3,5
Холангиогенный сепсис	2	4,5 и 25
Туберкулез	1	17
Сепсис неуточненной этиологии	1	63
Рецидив ГЦК	2	12 и 13
Рецидив нейроэндокринной опухоли	1	50
Лимфома	1	55

В раннем послеоперационном периоде умерли 15 больных (8,1%), причем основной причиной неблагоприятных исходов стал ПНФТ – в 10 (66,7%) наблюдениях. Частота ПНФТ, по нашим данным, составила 5,7% (11 из 192 трансплантатов).

В более отдаленные сроки от 1,5 до 55 месяцев после операции умерли 11 (5,9%) пациентов. В структуре причин отдаленной летальности преоб-

ладали злокачественные новообразования (36,4%) и инфекции (36,4%).

Клиническое значение ранней дисфункции трансплантата

Ранняя дисфункция трансплантата (РДТ), включая 11 (5,7%) случаев первично не функционирующего трансплантата (ПНФТ), имела место в 65 наблюдениях (33,9%) и статистически достоверно отрицательно влияла на выживаемость реципиентов (рис. 9).

Не вызывает сомнения, что РДТ является независимым предиктором неблагоприятного исхода трансплантации, особенно в раннем послеоперационном периоде. На фоне РДТ риск потери трансплантата увеличивается в 5,6 раза за счет случаев ПНФТ в отсутствие ургентной успешной ретрансплантации. Однако у большинства больных РДТ обратима и в этом случае в дальнейшем не влияет на выживаемость (рис. 10).

В связи с установленным фактом выраженного отрицательного влияния РДТ на непосредственные

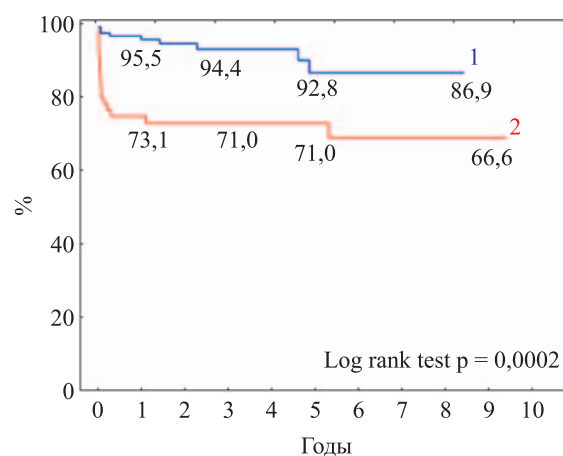


Рис. 9. Выживаемость пациентов в зависимости от начальной функции трансплантата. 1 – пациенты без РДТ; 2 – пациенты с РДТ, включая ПНФТ

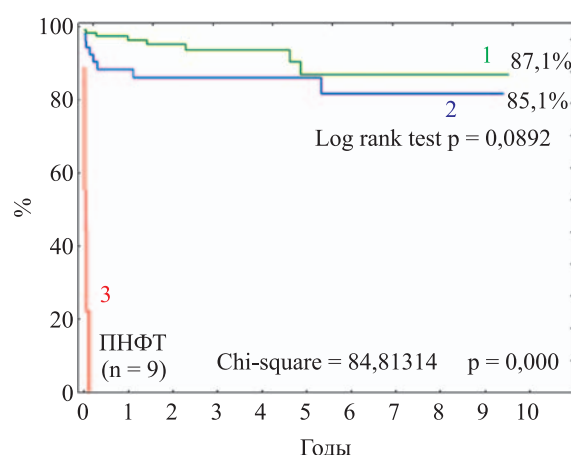


Рис. 10. Выживаемость пациентов в зависимости от развития РДТ. 1 – пациенты без РДТ; 2 – пациенты с обратимой РДТ; 3 – пациенты с ПНФТ

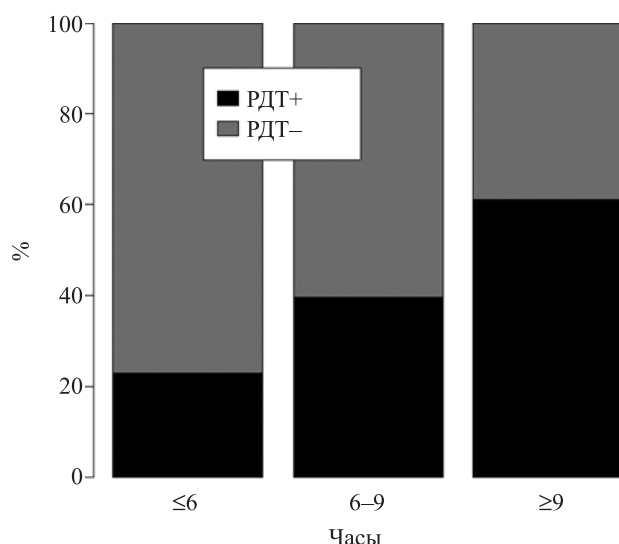


Рис. 11. Частота развития РДТ в зависимости от продолжительности холодовой ишемии трансплантата

исходы трансплантации нами проведено сравнение некоторых донорских характеристик в группах пациентов с РДТ и без РДТ с целью определить возможные предикторы РДТ: возраст донора, длительность его нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность ИВЛ, уровень билирубина, АСТ, АЛТ, натрия, а также длительность холодовой ишемии. Ни по одному из перечисленных показателей достоверных различий между группами обнаружено не было. Только в отношении времени холодовой ишемии была выявлена отчетливая тенденция влияния на развитие РДТ ($p = 0,07$).

В то же время частота РДТ при сроке холодовой ишемии не более 6 часов составила 22,9%, при сроке 6–9 часов – 39,7%, а при длительности холодовой ишемии более 9 часов – 61,1% (рис. 11).

Частота РДТ была статистически значимо выше в группе реципиентов, получивших трансплантаты с продолжительностью холодовой ишемии более

9 часов по сравнению с реципиентами, у которых срок консервации донорского органа не превысил 6 часов ($p = 0,023$).

Таким образом, проведенный анализ не выявил достоверного влияния какого-либо отдельного исходного донорского фактора на развитие РДТ. При этом к категории стандартного донора могут быть отнесены только 24% доноров, использованных для трансплантации печени. Остальные 76% доноров имели одно или несколько клинико-лабораторных отклонений, позволяющих отнести их к категории доноров с расширенными критериями (ДПРК). Частота РДТ в группе, получившей трансплантат от стандартного донора, составила 21,2%, а от ДПРК – 40,6% ($p = 0,0431$), а частота ПНФТ составила 0,0 и 8,5% соответственно ($p = 0,0835$).

Полученные данные со всей очевидностью свидетельствуют, что расширение донорских критериев сказывается отрицательно на частоте развития РДТ, а следовательно, на ближайших и отдаленных результатах операции. В большинстве случаев (83,0%) РДТ обратима. Не вызывает сомнения, что риск развития РДТ и ПНФТ определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами (исходная тяжесть состояния реципиента, оценка по MELD, технические особенности операции, объем кровопотери и кровезамещения, время тепловой ишемии и др.), которые требуют дальнейшего изучения в многофакторном анализе.

Влияние первичного заболевания на отдаленные результаты трансплантации

Выживаемость пациентов существенно различается в группах с различными показаниями к операции (рис. 12). Наилучшие результаты демонстри-

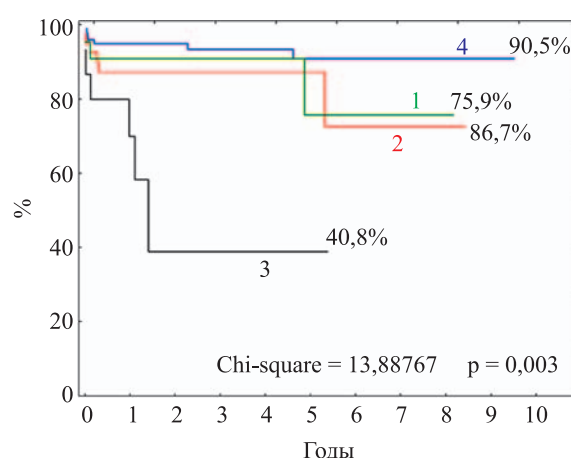


Рис. 12. Выживаемость пациентов в зависимости от исходного заболевания. 1 – пациенты с гепатитом В; 2 – пациенты с гепатитом С; 3 – пациенты с ГЦК; 4 – пациенты с другими диагнозами

ругую пациентов с циррозом невирусной этиологии, неудовлетворительные результаты в нашей серии отмечены у больных с ГЦК.

Очевидно, что успех трансплантации печени при ГЦК зависит от размеров и количества узлов опухоли [6–8]. В 10 из 15 (66,7%) наших наблюдений размеры опухоли находились в пределах Миланских критериев, в 2 наблюдениях – в рамках критериев UCSF, в трех наблюдениях к моменту выполнения операции распространенность процесса была за пределами указанных критериев.

У двух из 12 пациентов (16,5%), переживших операцию, диагностирован рецидив опухоли в трансплантате и отдаленные метастазы в легкие через 6 и 7 месяцев после трансплантации: в одном случае – у пациента, оперированного по поводу ГЦК с биллобарным поражением за пределами критериев UCSF, в другом – у пациента, соответствовавшего Миланским критериям. В течение последующих 6 месяцев наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на модификацию иммуносупрессии и терапию сорафенибом с неблагоприятным исходом, через 12 и 13 месяцев после трансплантации. К настоящему времени максимальная длительность безрецидивного наблюдения составляет 5,5 года.

Наш небольшой опыт трансплантации печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой демонстрирует более низкие по сравнению с современными мировыми данными показатели пятилетней выживаемости – 40,8%.

В группе реципиентов с циррозом печени в исходе гепатита С (при отсутствии ГЦК) показатель 5-летней выживаемости составил 86,7 против 90,5% среди реципиентов без гепатита С, что следует признать хорошим результатом, ориентируясь на данные мировой литературы [9]. Из 52 больных с HCV только один погиб через 3,5 мес. по причине, напрямую связанной с вирусной инфекцией, у него развился фиброзирующий холестатический гепатит. В остальных наблюдениях в сроки до 8 лет естественное течение вирусного гепатита С не привело к смерти больного или ретрансплантации. 17 больных получили двойную противовирусную терапию, у 9 (52,9%) достигнут устойчивый вирусологический ответ. У одной больной после безуспешного противовирусного лечения хронический гепатит С привел к циррозу трансплантата, компенсированному на данный момент.

Одному больному, перенесшему ранее трансплантацию правой доли печени от живого родственного донора, была выполнена успешная ретрансплантация в связи с развитием хронического гепатита С *de novo*, приведшего к развитию цирроза и дисфункции первого трансплантата.

Общеизвестно, что при наличии репликации вируса гепатита С на момент трансплантации печени

неизбежно происходит инфицирование трансплантата [9]. Очевидно, что в случае трансплантации по поводу цирроза в исходе HCV-инфекции текущий патологический процесс влияет на результаты таких трансплантаций. Однако, по нашему опыту, пятилетняя выживаемость больных с гепатитом С сопоставима с выживаемостью больных с другими диагнозами (рис. 12). В нашем центре мы избирательно проводим двухкомпонентную противовирусную терапию (ПВТ) пегилированным интерфероном и рибавирином в случае развития активного гепатита С трансплантата. При отсутствии выраженного нарушения функции трансплантата мы стремимся избегать ПВТ на ранних сроках после трансплантации, чтобы уменьшить риск отторжения и инфекционных осложнений. Показания и оптимальные сроки проведения ПВТ должны быть индивидуализированы и требуют уточнения.

Ретрансплантация печени

Ретрансплантация печени, являясь более сложным вмешательством в большинстве случаев, демонстрирует худшие по сравнению с первичной операцией результаты [10, 11].

Мы располагаем опытом 12 ретрансплантаций, выполненных в различные сроки после трансплантации целой трупной печени или фрагмента печени от живого родственного донора (ЖРД) (табл. 4).

Выживаемость при ретрансплантации на ранних сроках была низкой – выжили только 2 пациента (40%), у которых произошел тромбоз печеночной артерии первого трансплантата. Трём пациентам удалось выполнить ретрансплантацию по поводу ПНФТ, все они оказались неудачными: в одном случае повторно имел место ПНФТ, в двух других смерть наступила в результате прогрессирования сепсиса и/или синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), несмотря на удовлетворительную начальную функцию второго трансплантата. В двух случаях ретрансплантация была выполнена поздно (на 20-е и 21-е сутки), на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. Таким образом, наш небольшой опыт ретрансплантаций в раннем послеоперационном периоде демонстрирует необходимость иметь возможность ургентной ретрансплантации, что особенно актуально в условиях дефицита органов и расширения донорских критериев. Только в случае достаточного развития посмертного донорства возможно использование доноров с расширенными критериями для обеспечения ургентной ретрансплантации в кратчайшие сроки в случае ПНФТ, недопущения развития полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений.

Из 7 пациентов, перенесших ретрансплантацию в поздние сроки, выжило 4 пациента (57%). В двух

Таблица 4

Результаты ретрансплантаций печени

	Боль- ной	Возраст, лет	MELD	Сроки после первой трансплантации	Показания	Исход	Срок наблюдения	Причина смерти
Ранние	Х.	57	37	2 дня	ПНФТ	Смерть	2 дня	СПОН
	Р.	38	26	12 дней	Тромбоз артерии	Жив	73 мес.	
	В.	23	24	17 дней (ЖРД)	Тромбоз артерии	Жив	54 мес.	
	Б.	45	40	20 дней	ПНФТ	Смерть	21 день	СПОН, сепсис
	И.	42	30	21 день	ПНФТ	Смерть	18 дней	Повторно ПНФТ, СПОН, сепсис
Поздние	Ст.	31	20	17 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та	Жив	17 мес.	
	А.	47	16	19 мес.	Ишемическая холан- гиопатия, вторичный билиарный цирроз	Жив	37 мес.	
	Ко.	22	25	28 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та	Смерть	19 дней	ПНФТ
	Н.	51	17	63 мес.	Возврат ПБЦ	Жив	52 мес.	
	Са.	16	40	82 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та	Смерть	18 дней	ЦПМ, СПОН
	Д.	29	11	141 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та – гепатит C <i>de novo</i>	Жив	6 мес.	
	Ку.	18	22	186 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та	Смерть	4 дня	ПНФТ

случаях причиной смерти стал ПНФТ, в одном – пациентка была оперирована на фоне истощения, длительно существующей дисфункции трансплантата, при высоком MELD. Очевидно, что при прогрессировании дисфункции трансплантата ретрансплантацию следует проводить планомерно в более ранние сроки, что позволит ожидать лучших результатов этих сложных с хирургической точки зрения, требующих больших объемов переливаний компонентов крови операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

10-летний опыт трансплантации печени в нашем центре в целом демонстрирует отдаленные результаты, сопоставимые с текущими данными крупных мировых регистров [12, 13].

Улучшения результатов операций по поводу ГЦК можно ожидать при более строгом отборе кандидатов, проведении неоадьювантного локорегионального лечения, сокращении сроков ожидания операции, учете кликопатологических и молекулярных особенностей опухоли.

В последнее время появляются новые весьма многообещающие, особенно в области трансплантации, препараты для безинтерфероновой терапии гепатита С – так называемые прямые противовирусные препараты. По результатам исследований, проведенных у больных хроническим гепатитом С, были получены впечатляющие результаты применения подобных препаратов с достижением ранее невозможной доли устойчивого вирусологического ответа, в том числе в сложных случаях, при 1 генотипе, развитии цирроза, неудачной терапии с ин-

терфероном, при фиброзирующем холестатическом гепатите у больных после трансплантации. Особенно перспективным применение безинтерфероновой терапии представляется в трансплантации органов, поскольку позволит добиться элиминации вируса у тяжелых больных, ожидающих трансплантации печени, почки или сердца, которые чаще всего не переносят традиционную ПВТ. И конечно же, прямые противовирусные агенты – оптимальное решение для больных после трансплантации, позволяющее вылечить хронический гепатит С без риска отторжения и инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 2: 5–23. *Gautier SV, Moisyuk YaG, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014; 2: 5–23.
2. Чжао АВ. Трансплантация печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. *Трансплантология*. 2011; 1: 65–67. *Chzhao AV. Transplantatsiya pecheni v NII skoroj pomoshchi im. N.V. Sklifosovskogo. Transplantologiya*. 2011; 1: 65–67.
3. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Попцов ВН, Корнилов МН, Цирульников ОМ, Ярошенко ЕБ и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных*

- органов. 2012; 1: 6–15. *Gautier SV, Moïsyuk YaG, Poptsov VN, Kornilov MN, Tsirul'nikova OM, Yaroshenko EB et al.* Opyt 100 transplantatsii trupnoï pecheni v odnom tsentre. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012; 1: 6–15.
4. Гранов АМ, Гранов ДА, Жеребцов ФК, Герасимова ОА, Боровик ВВ, Осовских ВВ и др. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 4: 11–16. *Granov AM, Granov DA, Zherebtsov FK, Gerasimova OA, Borovik VV, Osovskikh VV et al.* Transplantatsiya pecheni v RNTsRKht. Opyt 100 operatsii. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012; 4: 11–16.
5. *Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J et al.* Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16 (8): 943–949.
6. *Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334 (11): 693–699.
7. *Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001; 33 (6): 1394–1403.
8. Хубутия МШ, Коваленко ЮА, Чугунов АО, Чжао АВ, Джаграев КР, Салиеенко АА и др. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Трансплантология.* 2012; 3: 6–15. *Khubutiya MSh, Kovalenko YuA, Chugunov AO, Chzhao AV, Dzhagraev KR, Salieenko AA et al.* Otdalennye rezul'taty transplantatsii pecheni pri gepatotsellyulyarnom rake. *Transplantologiya.* 2012; 3: 6–15.
9. *Berenguer M.* Viral hepatitis after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2007 Sep; 37 (2): S279–286.
10. Гранов ДА, Боровик ВВ, Жеребцов ФК, Полысалов ВН, Майстренко ДН, Руткин ИО и др. Ретрансплантация печени: опыт российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011; 4: 43–47. *Granov DA, Borovik VV, Zherebtsov FK, Polysalov VN, Maïstrenko DN, Rutkin IO et al.* Retransplantatsiya pecheni: opyt rossiïskogo nauchnogo tsentra radiologii i khirurgicheskikh tekhnologii (RNTsRKht). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2011; 4: 43–47.
11. *Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI et al.* Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* 2005 Jun; 241 (6): 905–916; discussion 916–918.
12. <http://www.eltr.org/spip.php?rubrique37>.
13. <http://srtr.transplant.hrsa.gov/archives.aspx>.

Статья поступила в редакцию 2.07.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-54-62

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ: АНАЛИЗ ШЕСТИЛЕТНЕГО ОПЫТА

Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г., Ахаладзе Д.Г., Цирульникова И.Е.,
Силина О.В., Хизроев Х.М., Монахов А.Р., Чеклецова Е.В., Пец В.А., Попцов В.Н.

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. За последние несколько десятилетий в России и за рубежом наблюдается существенный прогресс в развитии трансплантации печени у детей. Стало возможным оперировать реципиентов с очень низкой массой тела, выполнять им трансплантации от не совместимого по группе крови живого родственного донора, а также выполнять одномоментные трансплантации с почкой и поджелудочной железой при сочетанных патологиях. **Цель:** исследовать накопленный за 6 лет опыт трансплантации печени детям в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова». **Материалы и методы.** За период с мая 2008-го по июнь 2014 г. проведено 304 трансплантации печени 297 детям в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с массой тела от 4 до 32 кг. Выполнены 241 родственная трансплантация левого латерального сектора (в том числе 2 в сочетании с почкой), 8 трансплантаций левой доли печени (в том числе 1 в сочетании с почкой), 40 правой доли печени (в том числе 1 в сочетании с почкой), а также 9 трансплантаций целой печени от посмертного донора (включая 1 случай одномоментной трансплантации печени и поджелудочной железы) и 6 сплит-трансплантаций (4 сплит-трансплантации левого латерального сектора печени и 2 трансплантации расширенной правой доли). Среди пациентов в 41 случае был использован трансплантат от АВ0-несовместимого донора. **Результаты.** Проведены ретроспективная оценка хирургической методики и анализ результатов. Ранняя летальность составила 8,1%, годовое выживание – 86,4%, 5-летнее выживание – 78,8%. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о перспективности данного направления органной трансплантации для детского контингента пациентов и требуют дальнейшей разработки и популяризации подходов в медицинской и социальной общественности.

Ключевые слова: трансплантация печени детям, трансплантация левого латерального сектора, левой доли, правой доли, целой печени, родственный донор фрагмента печени, результаты трансплантации печени.

LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN: SIX-YEAR EXPERIENCE ANALYSIS

Gautier S.V., Tsirolnikova O.M., Moysyuk Y.G., Akhaladze D.G., Tsirolnikova I.E.,
Silina O.V., Khizroev Kh.M., Monakhov A.R., Chekletsova E.V., Pets V.A., Poptsov V.N.

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Introduction. Over the past few decades in Russia and other countries there has been significant progress in the development of liver transplantation in children. It became possible to operate recipients with very low body mass, to perform transplant from cadaveric and living donors with incompatible blood type, as well as to perform single-step transplantation of liver with kidney or pancreas in patients with combined diseases. **Aim:** to investigate the 6-year experience of liver transplantation in children in V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. **Materials and methods.** From May 2008 to June 2014 304 liver transplants were performed in 297 children aged from 3 months to 17 years with body mass 4 to 32 kg. 241 living donor liver left lateral section transplants (including 2 in conjunction with kidney), 8 left lobe (including 1 in conjunction with kidney), 40 right lobe liver transplants (including 1 in conjunction with kidney), and 9 cadaveric whole liver transplants (including 1 case of simultaneous liver and pancreas transplantation) and 6 split liver transplants (4 – split left lateral section transplantations and 2 extended right lobe liver grafts) were achieved. 41 of these patients received a graft from AB0 – incompatible donors. **Results.** A retrospective evaluation of surgical technique and analysis of results were carried out. Early mortality was 8.1%, 1-year survival rate – 86.4%, 5-year survival rate – 78.8%. **Conclusion.** These results suggest the prospects of this procedure for pediatric transplantation and require further investigation and promotion approaches in medical and social public.

Key words: liver transplantation in children, left lateral section, left lobe, right lobe, whole liver transplantation, living donor of partial liver graft, liver transplantation outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

После первых попыток трансплантации левого латерального сектора печени детям, предпринятых S. Raia и R. Strong в 1988 и 1989 годах соответственно [13], и внесенного вклада в развитие этого метода С. Broelsch [6] эта хирургическая процедура превратилась из экспериментальной операции в «золотой» стандарт лечения детей с терминальными стадиями болезней печени. За минувшие годы совершенствование техники операции и протоколов иммуносупрессии сделали этот вид помощи рутинным во многих странах мира. Раннее обращение в профильную клинику, улучшение стратегии предоперационной подготовки ребенка, включая нутритивную поддержку, и растущий опыт медикаментозного лечения позволили улучшить результаты трансплантации и выполнять их даже от не совместимого по системе АВ0 донора [3, 14]. Таким образом, в настоящее время годовая выживаемость детей после трансплантации печени составляет, по данным разных источников, 80–90% и более [4, 11]. Несмотря на внушительные результаты, до сих пор остаются актуальными вопросы и своевременного направления пациента на трансплантацию, и ряд осложнений, сопутствующих послеоперационному периоду. Первое обстоятельство диктует необходимость ограничения показаний к выполнению портоэнтеростомии по Касаи и анализу результатов и последствий этой операции, а второе толкает на поиски новых путей профилактики инфекционных, иммунологических и хирургических осложнений после трансплантации [8, 9, 15]. Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных

органов имени академика В.И. Шумакова располагает наибольшим в Российской Федерации опытом трансплантации печени в педиатрической практике, и данная публикация ставит перед собой задачу проанализировать результаты выполненных операций, а также определить дальнейшие перспективы развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с мая 2008 года по июнь 2014 года 297 детям выполнены 304 трансплантации печени. Оперированы 139 мальчиков и 165 девочек в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с минимальной массой тела 4 кг. Выполнены 241 родственная трансплантация левого латерального сектора (в том числе 2 – в сочетании с почкой), 8 родственных трансплантаций левых долей печени (в том числе 1 – в сочетании с почкой), 40 – правых долей печени (в том числе 1 – в сочетании с почкой), а также 9 трансплантаций целой печени (включая 1 случай одномоментной трансплантации печени и поджелудочной железы) и 6 сплит-трансплантаций (4 сплит-трансплантации левого латерального сектора печени и 2 трансплантации других 6 сегментов) (табл. 1).

Выбор вида печеночного трансплантата основывался в первую очередь на массе тела реципиента. Так, при массе тела менее 15 кг левый латеральный сектор полностью удовлетворял физиологическим потребностям ребенка. Детям с массой тела больше 15 кг выполняли трансплантацию правой доли печени или левой, что также определялось соотношением масс долей печени донора с точки зрения

Готье Сергей Владимирович – академик РАН, профессор, д. м. н., директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Цирульников Ольга Мартеновна* – д. м. н., гл. н. с. отдела клинической трансплантологии того же центра. *Мойсюк Ян Геннадиевич* – д. м. н., заведующий отделением трансплантации почки и печени того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Ахаладзе Дмитрий Гурамович* – к. м. н., врач-хирург хирургического отделения № 2 того же центра. *Цирульникова Ирина Евгеньевна* – врач-педиатр того же отделения. *Силина Оксана Викторовна* – врач-педиатр того же отделения. *Хизроев Хизри Магомедович* – к. м. н., и. о. заведующего хирургическим отделением № 2 того же центра. *Монахов Артем Рашидович* – врач-хирург того же отделения. *Чеклецова Елена Владимировна* – к. м. н., врач-педиатр того же отделения. *Пец Вероника Александровна* – врач-терапевт того же отделения. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации того же центра.

Для корреспонденции: Ахаладзе Дмитрий Гурамович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
E-mail: D.Akhaladze@transpl.ru.

Gautier Sergey Vladimirovich – academician of the RAS, director of V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs; Head of Transplantology and Artificial Organs Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Tsiroulnikova Olga Martenovna* – Chief Researcher, Department Clinical Transplantology at the same center. *Moysyuk Yan Gennadievich* – Head of Kidney and Liver transplantation Division at the same center; professor of Chair of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Akhaladze Dmitry Guramovich* – surgeon of Liver transplantation Division at the same center. *Tsiroulnikova Irina Evgenievna* – physician in the same division. *Silina Oksana Victorovna* – physician in the same division. *Khizroev Khizri Magomedovich* – Head of Division Liver Transplantation at the same center. *Monakhov Artem Rashidovich* – surgeon in the same division. *Chekletsova Elena Vladimirovna* – physician in the same division. *Pets Veronika Alexandrovna* – physician in the same division. *Poptsov Vitaly Nikolaevich* – Prof., Head of Anesthesiology and Intensive Care Division at the same center.

For correspondence: Akhaladze Dmitry Guramovich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation.
E-mail: D.Akhaladze@transpl.ru.

Таблица 1

Виды использованных печеночных трансплантатов

Трансплантат	n
Левый латеральный сектор от родственного донора	239
Левый латеральный сектор + почка от родственного донора	2
Левая доля от родственного донора	7
Левая доля + почка от родственного донора	1
Правая доля от родственного донора	39
Правая доля + почка от родственного донора	1
Целая печень от посмертного донора	8
Целая печень + поджелудочная железа от посмертного донора	1
Левый латеральный сектор (сплит-трансплантация)	4
Трансплантат расширенной правой доли (S I, IV–VIII) (сплит-трансплантация)	2
Всего	304

меньшего риска для него. Объективным критерием считали коэффициент GRWR (Graft/Recipient Weight Ratio) [6]:

$$GRWR = \text{масса трансплантата (кг)} : \text{масса реципиента (кг)} \times 100,$$

который, согласно мировой практике, должен быть не менее 0,8 [1]. В представленной серии наблюдений этот коэффициент для левого латерального сектора колебался от 2 до 6, при использовании правой доли – 0,8–3,5; коэффициент при использовании левой доли составлял 1,6–2,9. Коэффициент для целой печени всегда превышал 2,0.

Показания к трансплантации печени

Показаниями к трансплантации были терминальные фазы диффузных болезней печени, фульминантная печеночная недостаточность и новообразование печени (табл. 2).

Как видно из табл. 2, 76% детей страдали циррозом печени в исходе холестатических болезней печени.

Предоперационная подготовка

Все пациенты перед операцией обследовались по сформировавшемуся алгоритму лабораторного (общий, развернутые биохимический анализ крови, коагулограмма, вирусологические исследования и т. д.) и инструментального (ЭКГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография с исследованием вариантной анатомии сосудов печени, эзофагогастродуоденоскопия) исследований. Подготовка

Таблица 2

Нозологические формы поражения печени

Заболевание	n
Цирроз печени в исходе билиарной атрезии	139
Цирроз печени в исходе билиарной гипоплазии (несиндромальной)	16
Цирроз печени в исходе синдрома Алладжила	15
Цирроз в исходе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 1, 2, 3-го типов / + гепацеллюлярная карцинома (n = 3)	32
Болезнь Кароли	24
Первичный склерозирующий холангит	1
Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита	28
Цирроз печени в исходе дефицита α 1-антитрипсина	3
Синдром Криглера–Найяра 1-го типа	1
Синдром Криглера–Найяра 2-го типа	2
Первичная гипероксалурия	1
Болезнь Вильсона–Коновалова	6
Болезнь Гирке	1
Цирроз печени в исходе синдрома Бадда–Киари	1
Аномалия развития воротной вены	2
Гепатобластома	2
Печеночная гамартома	1
Гепатоцеллюлярная карцинома	1
Альвеококкоз	1
Фульминантная печеночная недостаточность	3
Фиброз печени + поликистоз почек	3
Цирроз печени неуточненной этиологии	12
Вторичный билиарный цирроз трансплантата	6
Сверхострое отторжение трансплантата левого латерального сектора печени	1
Хроническая дисфункция трансплантата	2
Всего	304

к трансплантации включала нутритивную поддержку, коррекцию белкового и водно-электролитного статуса, санацию очагов инфекции по показаниям. Семь потенциальных реципиентов левого латерального сектора и два реципиента целой печени умершего донора в связи с развитием признаков печеночной энцефалопатии на фоне гипербилирубинемии перенесли 1–4 сеанса альбуминового диализа (MARS). Двоим больным на протяжении 2–7 суток до трансплантации проводились сеансы вено-венозной гемодиализации в связи с выраженностью гепаторенального синдрома.

Отдельное внимание уделяли подготовке больных к трансплантации печени от не совместимого по группе крови донора. За исследуемый период выполнена 41 АВ0-несовместимая трансплантация; 30 из реципиентов имели низкий титр естественных ($\leq 1:8$) и иммунных ($\leq 1:4$) группоспецифических антител и не требовали специальной подготовки; 11 детей имели высокий титр антител, что потребовало проведения 1–7 сеансов плазмафереза, а 4 из

них получали терапию ритуксимабом за 2 недели до трансплантации.

Иммуносупрессивная терапия

Протокол иммуносупрессии у всех оперированных пациентов включал индукцию моноклональными антителами, терапию глюкокортикостероидами (с постепенной редукцией дозы вплоть до полной отмены в течение первого года после трансплантации или позднее), ингибиторы кальциневрина и по показаниям – препараты микофеноловой кислоты. Подавляющее большинство пациентов получали такролимус. Пациентам, страдавшим болезнью Вильсона–Коновалова ($n = 6$), назначался циклоsporин А. Третий компонент (препараты микофеноловой кислоты) назначался всем пациентам, получившим трансплантат от посмертного донора, и реципиентам после трансплантации от родственного донора в случае развития криза отторжения, а также при необходимости поддержания низких концентраций ингибиторов кальциневрина. Больным, оперированным по поводу опухолей печени, в качестве дополнительного компонента иммуносупрессивной терапии назначался эверолимус спустя 30 дней после трансплантации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди оперированных детей 128 до трансплантации страдали билиарной атрезией, несиндромальной гипоплазией и синдромом Алладжила. Большинство из них (в 117 случаях) была выполнена портоэнтеростомия по Касаи в сроки от 1 до 8 месяцев жизни. У всех этих детей констатируется наличие цирроза печени. Билиарной атрезии часто сопутствовали такие аномалии развития сосудов, как отсутствие ретропеченочного отдела нижней полой вены ($n = 8$), гипоплазия ($n = 24$) или тромбоз ($n = 4$) воротной вены. Также диагностировались пороки сердца: открытое овальное окно (9), дефект межпредсердной перегородки (2), дефект межжелудочковой перегородки (1), клапанный стеноз легочной артерии (8), частичный аномальный дренаж легочных вен (1). В одном случае ребенку, страдавшему атрезией внепеченочных желчных путей и дефектом межжелудочковой и межпредсердной перегородок, повлекшему развитие легочной гипертензии, в возрасте 1,6 года выполнена пластика дефекта в условиях искусственного кровообращения как первый этап хирургического лечения и родственная трансплантация левого латерального сектора печени в возрасте 2,5 года.

Синдром Алладжила характеризовался гипоплазией печеночной артерии в 98% случаев, а также сопровождался врожденными пороками сердца:

стенозом легочной артерии ($n = 7$), стенозом аортального клапана ($n = 1$), дефектом межжелудочковой перегородки ($n = 2$), а также другими стигмами дисэмбриогенеза. В данной исследуемой группе пороки не требовали хирургической коррекции. Только в одном случае перед трансплантацией выполнялась баллонная дилатация стеноза легочной артерии.

Четырем больным выполнена сочетанная трансплантация печени и почки по поводу болезни Кароли и терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Три пациента до трансплантации получали заместительную почечную терапию: два – перитонеальный диализ, один – гемодиализ. Четвертая пациентка была оперирована в преддиализном периоде. Выполненные этим детям операции отражены в табл. 3.

Таблица 3

Варианты сочетания трансплантатов печени и почки при сочетанной трансплантации

Пациент/возраст	Трансплантат		Донор
Пациент С., 12 лет	Правая доля печени	Правая почка	Мать
Пациент У., 8 лет	Левая доля печени	Левая почка	Мать
Пациент Б., 3 года	Левый лат. сектор	Левая почка	Мать
Пациентка Т., 6 лет	Левый лат. сектор	Левая почка	Мать

Пациенту Х. 15 лет, страдавшему циррозом печени в исходе аутоиммунного гепатита и сахарным диабетом первого типа, выполнена одномоментная трансплантация печени и поджелудочной железы от посмертного донора.

Ортотопическая трансплантация печени

Гепатэктомия у реципиента выполнялась по принятой методике, с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены (рис. 1) и оказывалась особенно сложной у детей, перенесших ранее одно и более хирургических вмешательств [2]. Трудности при гепатэктомии заключались в той или иной выраженности спаечного процесса – как в области ворот печени, так и в брюшной полости – и степени выраженности портальной гипертензии и сопутствующей циррозу печени коагулопатии. Последовательность при имплантации не отличалась от общепринятого протокола и включала кавальную или гепатико-кавальную реконструкцию (в зависимости от вида трансплантата), портальную, затем артериальную реваскуляризацию и билиарную реконструкцию.

В 8 случаях отсутствия ретропеченочного отдела нижней полой вены при имплантации левого ла-

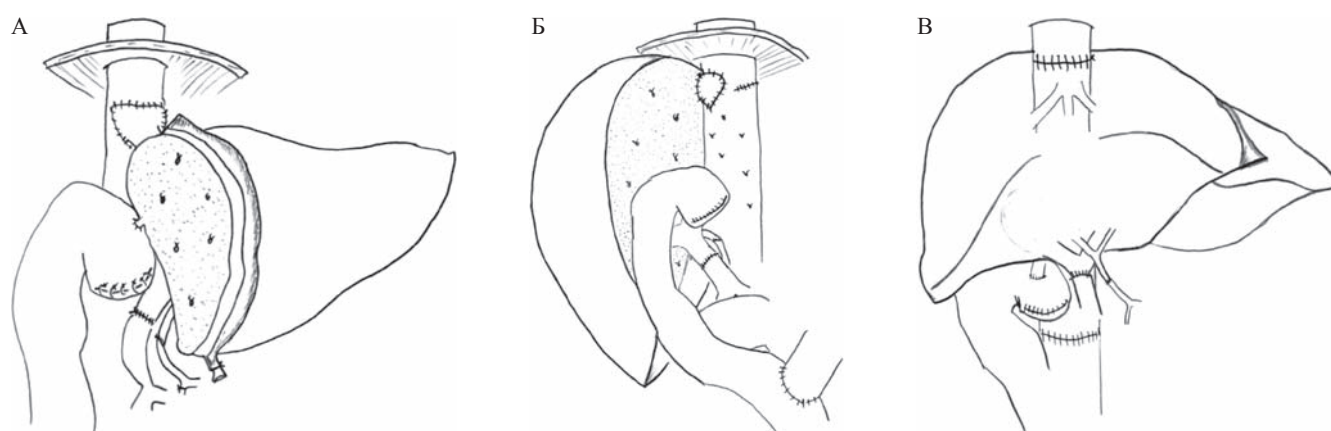


Рис. 1. Схемы выполнения трансплантации печени: А – левого латерального сектора; Б – правой доли; В – целой печени

терального сектора гепатико-кавальный анастомоз накладывался между левой печеночной веной левого латерального сектора донора и устьем печеночных вен удаленной печени. Ни в одном из подобных случаев к протезированию нижней полой вены не прибегали.

В одном из 24 случаев гипоплазии воротной вены ребенка с целью преодоления дефицита длины сосуда для анастомозирования использовался венозный аутоотрансплантат, полученный из нижней брыжеечной вены родственного донора. При тромбозе воротной вены ($n = 4$) после выполнения тромбэктомии удавалось использовать собственный ствол воротной вены ребенка во всех наблюдениях. У 13 детей анастомоз с воротной веной трансплантата наложен в зоне слияния верхней брыжеечной и селезеночной вены, в связи с тем что диаметр ствола воротной вены реципиента признавался слишком малым.

Артериальная реконструкция выполнялась в 282 случаях непрерывным швом, а при диаметре артерии менее 2 мм (после продольного ее рассечения с целью увеличения просвета) – отдельными узловыми швами. Наиболее трудоемкой артериальная реваскуляризация оказывалась у пациентов, страдающих синдромом Алладжила, поскольку в 12 случаях из 15 наблюдалась гипоплазия печеночной артерии реципиента.

Билиарная реконструкция при трансплантации левого латерального сектора и левой доли осуществ-

влялась путем наложения от 1 до 3 гепатикоеюно-анастомозов с выключенной по Roux петлей тощей кишки, проведенной позадиободочно. Для билиарной реконструкции во время трансплантации печени петля тощей кишки, отключенная по Roux в ходе предшествующей операции, использовалась в 44 случаях. В остальных 73 случаях ее удаляли вместе со сформированным ранее межкишечным анастомозом. Показанием к удалению петли явились недостаточная ее длина и/или сомнительная жизнеспособность ввиду вовлеченности в выраженный спаечный процесс и последствий энтеролиза. Желчеотведение от правой доли печени включало в 36 случаях наложение холедохо-холедохо-анастомоза «конец в конец» и гепатикоеюностомию у 4 пациентов.

При имплантации целой печени от посмертного донора использовали билио-билиарный анастомоз у 8 реципиентов и гепатикоеюностомию в 1 случае (табл. 4).

Во всех случаях, когда масса трансплантата (включая целую трупную печень) значительно превышала необходимую массу печени для конкретного реципиента, ушивание передней брюшной стенки ребенка не сопровождалось механическим сдавлением трансплантата и не влекло нарушения его функции.

Срок наблюдения после операции составляет от 2 месяцев до 6 лет. Ранняя (до 30 дней) летальность

Таблица 4

Виды билиарной реконструкции

Трансплантат	Гепатикоеюностомия	1 проток	2 протока	3 протока	Гепатико-гепатико-анастомоз
Левый лат. сектор	245	91	142	12	–
Правая доля	6	7	21	8	36
Левая доля	8	7	1	–	
Целая печень	1				8
Всего	260	105	264	20	44

составила 8,1%, годовичное выживание – 86,4%, 5-летнее выживание – 78,8% (рис. 2).

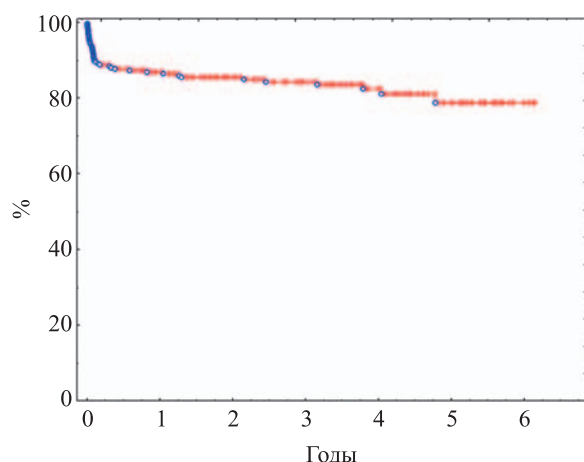


Рис. 2. Актуарное выживание после трансплантации печени

Считаем целесообразным представить наиболее распространенные осложнения или состояния, влияющие на течение послеоперационного периода.

Острое отторжение

Среди анализируемых наблюдений криз отторжения встречали у 7,2% пациентов, в сроки от 6 суток до 4 месяцев после операции. Положительный результат пульс-терапии метилпреднизолоном достигнут во всех случаях. Стероид-резистентных кризов отторжения за исследуемый период не встречали. Пациентам, демонстрирующим острое отторжение, снижение дозы кортикостероидов сопровождалось назначением микофеноловой кислоты в качестве третьего компонента иммуносупрессивной терапии.

В одном случае у пациентки Р. 6 месяцев наблюдали сверхострое отторжение, сопровождающееся тромбозом всей сосудистой системы трансплантата, в первые сутки послеоперационного периода выполнена ретрансплантация левого латерального сектора от не совместимой по группе крови матери.

Хирургические осложнения

В 3 случаях в ранние сроки после трансплантации левого латерального сектора печени отмечали исчезновение кровотока по воротной вене, без существенного нарушения функции трансплантата и прогрессии портальной гипертензии. Кровоток был восстановлен в течение 14 дней на фоне проведения антикоагулянтной терапии. У 9 (3,0%) больных отмечали тромбоз анастомоза после реваскуляризации левого латерального сектора. Семь пациентов перенесли успешную артериальную реконструк-

цию. У оставшихся двух больных на 2-е и 4-е сутки после проведенной артериальной реконструкции был диагностирован повторный тромбоз артерии трансплантата, повторная реконструктивная операция не представлялась технически возможной, проводилась консервативная терапия (перманентная гепаринизация под контролем АЧТВ, антиагрегантная, вазодилатирующая терапия). В дальнейшем одному из этих пациентов была успешно выполнена ретрансплантация печени от родственного донора. Другому пациенту К. 6 месяцев также планировалось проведение ретрансплантации, проводилось обследование потенциального родственного донора, однако у больного на фоне формирования абсцессов трансплантата развилась бактериемия, которая послужила причиной гибели ребенка.

Другие хирургические осложнения, потребовавшие повторных оперативных вмешательств, демонстрирует табл. 5.

Таблица 5

Хирургические осложнения как показания к повторной операции

Осложнение	n
Внутрибрюшное кровотечение	8
Перфорация тонкой кишки	11
Перфорация толстой кишки	2
Кишечная непроходимость	2
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	2
Стриктура гепатикоеюнаанастомоза	3
Стриктура гепатико-гепатикоанастомоза	16
Несостоятельность межкишечного анастомоза	1
Рецидивирующее кровотечение из ВРВП	1

Примечание. ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода.

Билиарные осложнения

Билиарные осложнения в педиатрической практике, по данным различных источников, встречаются у трети пациентов, перенесших трансплантацию [9, 11]. Желчный затек в раннем послеоперационном периоде может быть обусловлен поступлением желчи с раневой поверхности трансплантата или при несостоятельности билиодигестивного анастомоза [5] и может быть успешно дренирован малоинвазивно. Так, среди всех оперированных нами детей желчный свищ закрыт консервативно у 62 пациентов.

В данном исследовании частота билиарных осложнений составила 27,3%. Стриктуры анастомозов встречали у 19 (6,3%) пациентов, чаще в отдаленном периоде, после трансплантации правой или левой доли печени, где в подавляющем большинстве случаев желчеотведение осуществлялось с использованием собственного желчного протока

реципиента. Реконструктивная операция в объеме гепатикоеюностомии выполнена 12 (40%) пациентам, чреспеченочное дренирование – 2 больным. Четверым выполнено успешное эндоскопическое стентирование зоны анастомоза. Среди пациентов с пересаженной целой печенью стриктур гепатикоеюанастомозов не наблюдали.

У детей, перенесших трансплантацию левого латерального сектора, чаще встречали неполный наружный желчный свищ, который самостоятельно закрывался в разные сроки после операции. Однако с июля 2013 года отмечено заметное снижение количества билиарных осложнений – до 3,6%, что совпадало с введением в практику новой хирургической технологии, которая требует дальнейшего изучения.

Инфекционные осложнения

Известно, что бактериальная госпитальная инфекция особенно угрожает реципиенту в первые 2 недели после трансплантации печени, в то время как в более поздние сроки более актуальной становится оппортунистическая инфекция [12]. Бактериальный сепсис с преобладанием грамнегативной флоры встречали у 19 больных после операции, что в 14 случаях на фоне коррекции антибактериальной терапии с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов, отмены иммуносупрессии, назначения терапии иммуноглобулином и проведения сеансов экстракорпоральной детоксикации по показаниям привело к излечению; 5 умерли на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности. У 9 пациентов к развитию сепсиса привела одно- или двусторонняя полисегментарная пневмония, у 10 – развившийся по разным причинам абдоминальный сепсис. Последний потребовал 1–6 повторных оперативных вмешательств. Грамположительная септицемия успешно купирована консервативно у всех 8 детей, равно как и грибковый сепсис, который в данной серии наблюдений встречали у 2 детей.

Проводимая профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации позволяла в большинстве случаев избежать ее манифестации. Всем реципиентам в раннем послеоперационном периоде назначался ганцикловир в профилактической дозировке с последующим переводом на пероральный прием ванганцикловира на срок до 3 месяцев. Тем не менее у двух пациентов развилась ЦМВ-пневмония, у шести – ЦМВ-гепатит. Проведенный курс лечения привел к регрессу процесса и остановке репликации вируса. У одного пациента наблюдали ЦМВ-синдром, также успешно купированный консервативной противовирусной терапией.

Посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром

Лимфопролиферация после трансплантации в большинстве случаев ассоциируется с репликацией вируса Эпштейна–Барр [10]. У исследуемых пациентов лимфопролиферация выявлена в 12 случаях в сроки от 1 года до 5 лет после трансплантации. Иммуносупрессивная терапия отменялась у всех больных; 5 детям проводилась пульс-терапия глюкокортикоидами, а в одном наблюдении (пациент Т. 4 лет), при отсутствии эффекта потребовалось лечение ритуксимабом. У всех пациентов достигнут положительный эффект лечения, без активации криза отторжения.

ОБСУЖДЕНИЕ

История развития трансплантации печени детям с малой массой тела указывает на чрезвычайную сложность подбора донорского органа соответствующего размера, когда единственным источником маленьких трансплантатов могли являться умершие дети. Далее методика *reduced sized* не намного облегчила участь детей, состоявших в листе ожидания: летальность среди потенциальных реципиентов, ожидающих трансплантации печени, в 10 раз превышала таковую среди взрослых [6]. В Российской Федерации в условиях государственного финансирования трансплантационных вмешательств, с появлением в конце XX века технологии родственного донорства фрагментов печени [2], когда трансплантация левого латерального сектора печени стала общедоступной для детей с малой массой тела, проблема трансплантации для этих пациентов заключается в своевременности постановки показаний к операции, наличии или отсутствии сопутствующих болезней, подлежащих коррекции, и наличии здорового потенциального родственного донора. Эта проблема носит в основном социальный и организационный характер и зависит от условий проживания семьи, в которой есть большой ребенок, и от наличия, а также возможностей клиники, способной оказывать таким детям высокотехнологическую помощь в виде трансплантации печени.

Анализируя конкретных пациентов, поступающих на лечение в клинику, можно однозначно утверждать, что реальные показания к трансплантации печени у детей с врожденными холестатическими болезнями формируются уже к концу третьего месяца жизни. Дальнейшая тактика лечения этих детей и сроки выполнения трансплантации зависят от нарастания императивности показаний: падения синтетической функции печени, нарастания проявлений портальной гипертензии, желтухи, задержки развития, наличия гепатоцеллюлярной карциномы

на фоне диффузного поражения. Необходимо отметить, что самоотверженные попытки детских хирургов как-то влиять на течение болезни путем выполнения операции Касаи или других вмешательств лишь в редких наблюдениях приводят к «ремиссии» в виде исчезновения желтухи при продолжающемся цирротическом процессе. В большинстве случаев эти операции только утяжеляют состояние ребенка перед неизбежной трансплантацией и затрудняют ее выполнение. Следует напомнить о том, что портоэнтеростомия по Касаи следует выполнять ребенку до достижения им трехмесячного возраста и только при доказанной атрезии желчевыводящих путей. В нашей практике встречаются дети, перенесшие операцию Касаи в возрасте от 1 до 8 месяцев и страдающие отнюдь не только билиарной атрезией, а также синдромом Алладжила, болезнью Байлера и другими холестатическими болезнями печени. Выполненная прежде операция Касаи, а нередко и ряд последующих оперативных вмешательств, направленных на устранение осложнений первой, существенно осложняют выполнение гепатэктомии при трансплантации и могут обречь хирурга на тяжелый энтеролиз, а ребенка на осложненный послеоперационный период. Помимо этого, в большинстве случаев длина выключенной по Ру петли тощей кишки часто оказывается недостаточной для последующей гепатикоеюностомии, что становится показанием к ее резекции, формированию новой, и как следствие – еще большему сокращению длины кишечной трубки. В связи с этим возникает необходимость резкого ограничения показаний к операции Касаи и других вмешательств на органах брюшной полости у детей, страдающих холестатическими поражениями печени в раннем возрасте.

Развитие хирургических возможностей использования как родственных, так и трупных трансплантатов печени способствовало тенденции к постоянному уменьшению ограничений предельно допустимой массы тела реципиента по отношению к массе трансплантата. С учетом накопленного и представленного опыта стало возможным выполнение трансплантации печени даже детям раннего возраста массой тела до 5 кг. У таких маленьких реципиентов возникает необходимость тщательного подбора родственного донора не только с учетом качества паренхимы печени, анатомических особенностей строения афферентного и эфферентного кровоснабжений левого латерального сектора, но и размеров будущего трансплантата и брюшной полости ребенка. В мире практикуются различные виды редукции трансплантата и пластики брюшной стенки, но на сегодняшний день мы прибегли к пластике передней брюшной стенки только в одном случае.

На опыте наших многочисленных наблюдений можно утверждать, что использование левого латерального сектора печени массой 300 г для пациента массой тела 5 кг (то есть при GRWR = 6,0) вполне реально и не сопровождается компрессией трансплантата при «закрытии» брюшной стенки, а также не вызывает значимых вентиляционных нарушений, не позволяющих перевести пациента на самостоятельное дыхание в стандартные сроки.

Что касается общепринятых показателей, характеризующих уровень выполнения трансплантации печени в составе конкретной программы – частота сосудистых осложнений, в частности артериальных тромбозов, а также частота билиарных осложнений, – можно сказать, что наши результаты соответствуют актуальным параметрам. В то же время анализ характера билиарных осложнений, а также частота билиарных стриктур при трансплантации долей печени с использованием билио-билиарных соустьев, указывает на необходимость уточнения показаний к использованию собственного общего печеночного протока, особенно в случаях наличия более одного желчного протока трансплантата. В этих случаях формирование билиодигестивного анастомоза представляется более оправданным.

Как уже указывалось в работе, частота желчных свищей после трансплантации левого латерального сектора представляется достаточно большой, однако опыт показал, что формирование и последующее закрытие неполного наружного желчного свища при условии адекватной функции дренажа является вполне оправданным и менее травматичным, чем повторное хирургическое вмешательство. Поскольку возникновение наружного желчного свища как проявления несостоятельности билиодигестивного анастомоза у ребенка мы отмечали даже по прошествии 2 недель, сроки стояния дренажа в брюшной полости определяются конкретным течением послеоперационного периода и могут быть пролонгированы.

Отдельного внимания заслуживает опыт одномоментной трансплантации печени и почки от одного родственного донора. Изложенный опыт демонстрирует возможность и безопасность подобного вмешательства для донора и хорошие результаты у реципиента при условии своевременного и адекватного проведения заместительной почечной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация печени в педиатрической практике зарекомендовала себя как надежный метод лечения детей, страдающих диффузными и нерезектабельными очаговыми болезнями печени. На сегодняшний день существует возможность по-

мочь ребенку даже самого раннего возраста, при условии своевременного его направления к трансплантологу до выполнения напрасных хирургических вмешательств и мотивированности родителей, готовых бороться за жизнь ребенка, а не планировать вместо этого новую беременность. Возможность своевременного планирования трансплантации печени у детей любого возраста в настоящее время стала реальностью, а большие успехи национального здравоохранения позволяют отметить, что улучшение диагностических возможностей выявления различных врожденных и приобретенных болезней печени у детей неминуемо приведет к увеличению потребности в этих операциях. В связи с этим расширение сети учреждений, лицензированных на выполнение педиатрической трансплантации печени на основе опыта нашего центра, представляется обоснованным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Ахаладзе ДГ. Технические аспекты сосудистой реконструкции при трансплантации левого латерального сектора печени взрослого донора в педиатрической практике. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; XIV, № 1: 86–94. *Gautier SV, Akhaladze DG. Tekhnicheskie aspekty sosudistoï rekonstruktsii pri transplantatsii levogo lateral'nogo sektora pecheni vzroslogo donora v pediatricheskoï praktike. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2012; XIV, No1: 86–94.
2. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. 2008; 73–74. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tsiurulnikova OM. Transplantatsiya pecheni*. 2008; 73–74.
3. Цирульникова ИЕ, Шевченко ОП. АВ0-несовместимая трансплантация печени у детей: анализ мирового опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; XIV, № 4: 115–123. *Tsiurulnikova IE, Shevchenko OP. AV0-nesovmestimaya transplantatsiya pecheni u detei: analiz mirovogo opyta. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2012; XIV, No4: 115–123.
4. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant*. 2011; 25 (1): 52–60.
5. Bhatnagar V, Dhawan A, Haider C, Muiesan P, Rela M, Mowat AP et al. The incidence and management of biliary complications following liver transplantation in children. *Transpl International*. 1995; 8: 388–391.
6. Broelsch C, Neuhaus P, Burdelski M et al. Orthotopic transplantation of hepatic segments in infants with biliary atresia. *Langenbecks Arch Chir (Suppl)*. 1984; 105.
7. Chui AK, Rao AR, Island ER, Lau WY. Critical graft size and functional recovery in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004; 36 (8): 2277–2278.
8. Deen JL, Blumberg DA. Infectious disease considerations in pediatric organ transplantation. *Semin. Pediatr. Surg*. 1993; 2: 218–234.
9. Kling K, Lau H, Colombani P. Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients. *Pediatr. Transpl*. 2004; 8:178–184.
10. Morgan G, Superina RA. Lymphoproliferative disease after paediatric liver transplantation. *J. Pediatr Surg*. 1994; 29:1192–1196.
11. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatology*. 2007; 46: 340–348.
12. Rubin RH. Prevention of infection in the liver transplant recipient. *Liver Transplantation Surg*. 1996; 2: 89–98.
13. Strong RW, Lunch SV, Ong TH. Successful liver transplantation from living donor to her son. *N. Engl. J. Med*. 1990; 322: 1505–1507.
14. Tsiurulnikova IE, Gautier SV, Poptsov VN, Tsiurulnikova OM, Shevchenko OP. АВ0 incompatible pediatric liver transplantation: experience of a single center. Abstracts of the 2014 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE. London, June 4–7, 2014. *Liver Transplantation*. June 2014; 20, № 6 (1): 209.
15. Vilca Melendez H, Vougas V, Muiesan P, Andreani P, Vergani M, Rela M et al. Bowel perforation after paediatric orthotopic liver transplantation. *Transpl. Int*. 1998; 11: 301–304.
16. Ахаладзе ДГ. Реваскуляризация трансплантата левого латерального сектора печени у детей: дис. ... канд. мед. наук. 2013: 41–46. *Akhaladze DG. Revaskulyarizatsiya transplantata levogo lateral'nogo sektora pecheni u detei: dis. ... kand. med. nauk*. 2013: 41–46.

Статья поступила в редакцию 3.07.2014 г.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Мойсюк Я.Г.^{1, 4}, Сушков А.И.¹, Шаршаткин А.В.¹, Бикбов Б.Т.^{1, 2, 3}, Азаренкова О.В.¹

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра нефрологии ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, Москва, Российская Федерация

⁴ Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Начиная с 1999 года родственная трансплантация почки (РТП) – одно из приоритетных направлений в работе Центра. Доля РТП составляет 45% от всех трансплантаций почки, выполняемых ежегодно. Анализ отдаленных результатов первых 357 РТП продемонстрировал удовлетворительные показатели 10-летней выживаемости пациентов и трансплантатов: 93,5 и 73,0% соответственно, а также позволил выделить факторы, негативно влияющие на исходы операций: возраст реципиента младше 18 лет, длительность диализа до пересадки более 24 месяцев и уровень креатинина при выписке более 130 мкмоль/л. Дальнейшее развитие было связано с внедрением в клиническую практику в 2009 году лапароскопической техники донорской нефрэктомии, а в 2011 году – АВ0-несовместимых родственных трансплантаций (наВ0). Отработанная и эффективная процедура десенсибилизации и удовлетворительные результаты наВ0 (3-летняя выживаемость пациентов – 100% и трансплантатов – 87,5%), а также доступность технологии Luminex позволили нам подойти к проблеме трансплантации почки пациентам с высоким уровнем предрасполагающих анти-HLA антител. В этой статье представлены и проанализированы полученные результаты, а также сформулированы актуальные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Ключевые слова: трансплантация почки, выживаемость, несовместимость по группе крови, отторжение трансплантата.

CURRENT TECHNOLOGIES AND CLINICAL TRIALS IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Moysyuk Y.G.^{1, 4}, Sushkov A.I.¹, Sharshatkin A.V.¹, Bikbov B.T.^{1, 2, 3}, Azarenkova O.V.¹

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Nephrology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital № 52, Moscow, Russian Federation

⁴ Transplantology and Artificial Organs Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Since 1999 living-donor kidney transplantation (LDKT) is one of the priorities in the work of our Center. More than 45% of kidney transplants performed annually are the LDKTs. Long-term outcomes of the first 357 LDKTs demonstrate good 10-year patient and graft survival: 93,5% and 73,0%, respectively. In this group we identify the risk factors of poor graft survival: age of the recipient less than 18 years, duration of dialysis before transplantation more than 24 months and creatinine level at discharge more than 130 mmol/L. The next step was the introduction of laparoscopic donor nephrectomy in clinical practice in 2009. In 2011 we start the AB0-incompatible LDKT (iAB0) program. Effective desensitization procedure and satisfactory results of iAB0 transplants (3-year patient and graft survival: 100% and 87.5%, respectively), as well as the availability of Luminex technology allowed us to start the clinical trials in patients with pre-existing high levels of anti-HLA antibodies. In this article we both analyze our current results, and focus on topical issues requiring further research.

Key words: kidney transplantation, survival, blood group incompatibility, graft rejection.

ВВЕДЕНИЕ

Из всех методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) трансплантация почки является наиболее эффективной процедурой, которая значительно улучшает качество и продолжительность жизни реципиента. Имеющиеся успехи в области трансплантации органов привели к широкому признанию и принятию данного метода лечения как медицинским сообществом, так и пациентами, обществом в целом. Отчасти в связи с этим потребность в трансплантации не только почки, но и других органов ежегодно увеличивается. Одной из наиболее актуальных проблем нескольких последних десятилетий, которая не решена до настоящего времени, является дефицит органов для трансплантации. Количество трансплантаций почки, а следовательно и доступность, могут быть увеличены за счет интенсификации программ посмертного донорства. Однако опыт стран-лидеров (Испания, США) показывает, что даже безупречно работающая система донорства не позволяет полностью обеспечить нуждающихся пациентов органами для пересадки. Другая опция – максимальное расширение прижизненного донорства таких органов, как почка, часть печени, участок тонкой кишки, в последние годы – легкое. Тенденцией последних лет является либерализация критериев использования доноров. При посмертном донорстве считается допустимым использование органов от пожилых доноров, органов от доноров с небьющимся сердцем и т. д. Пул эффективных живых доноров расширяется за счет преодоления иммунологических барьеров: несовместимость по группе крови, наличие у реципиента донор-специфических антител к HLA антигенам донора, положительная перекрестная проба (кросс-матч). Для этого могут быть исполь-

зованы два способа: десенсибилизация реципиента до трансплантации или формирование так называемых донорских цепей, когда происходит «обмен» донорами для исключения иммунологической несовместимости [1]. Второй вариант в нашей стране не используется.

Постоянно увеличивающееся количество пациентов, нуждающихся в трансплантации почки, приводит к удлинению срока ожидания пересадки. В настоящее время неоспоримым является факт, что длительное лечение диализом до трансплантации отрицательно сказывается на ее результатах [2]. Во-первых, это связано с естественным ухудшением соматического статуса пациента, и прежде всего состояния сердечно-сосудистой системы. Во-вторых, с сенсibilизацией больного, которая затрудняет иммунологический подбор донорского органа и увеличивает риск отторжения пересаженного органа. Особую группу в любом листе ожидания составляют кандидаты на повторную трансплантацию почки. Такие пациенты имеют больший риск иммунологических осложнений, длительная предшествующая иммуносупрессивная терапия негативно сказывается на состоянии сердца и сосудов, минерального обмена, на процессах заживления послеоперационной раны, увеличивает частоту инфекционных осложнений.

Главной задачей после трансплантации является как можно более долгое поддержание стабильной функции пересаженной почки, а также адекватная профилактика и лечение сердечно-сосудистых осложнений, которые в структуре причин летальности реципиентов почки занимают первое место. Количество ранних потерь трансплантатов, по данным различных центров, составляет 5–10%, многие из них обусловлены иммунологическим повреждением

Мойсюк Ян Геннадиевич – д. м. н., заведующий отделением трансплантации печени и почки ФГБУ «Федеральный научный центр им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Сушков Александр Игоревич* – научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра. *Шаршаткин Алексей Вячеславович* – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра. *Бикбов Борис Тахирович* – к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра; доцент кафедры нефрологии ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Российская Федерация; врач-нефролог ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр. *Азаренкова Ольга Владимировна* – врач-нефролог отделения трансплантации почки и печени того же центра.

Для корреспонденции: Сушков Александр Игоревич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. +7 (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

Moysyuk Yan Gennadievich – Head of Liver and Kidney transplantation Division V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; professor of Chair of Transplantation and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Sushkov Alexander Igorevich* – Research Fellow in Clinical Transplantation Department at the same center. *Sharshatkin Alexey Vyacheslavovich* – Leading Research Fellow in Clinical Transplantation Department at the same center. *Bikbov Boris Takhirovich* – Senior Research Fellow in Clinical Transplantation Department at the same center; Assistant Professor Nephrology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation; nephrologist Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital № 52, Moscow, Russian Federation. *Azarenkova Olga Vladimirovna* – nephrologist in Kidney and Liver Transplantation Unit at the same center.

For correspondence: Sushkov Alexander Igorevich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. +7 (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

ем, которому более подвержены органы от субоптимальных доноров. В основе поздней дисфункции ведущая роль также принадлежит иммунным механизмам, которые, как правило, реализуются за счет гуморального звена. Очевидно, что к группе высокого риска антитело-опосредованного повреждения трансплантата относятся сенсibilизированные, т. е. имеющие предрасполагающие анти-донорские антитела любой природы, кандидаты на пересадку почки [3]. При этом совершенно не исключено появление повреждающих донор-специфических антител у ранее не сенсibilизированных пациентов. Таким образом, проблемы, связанные с проведением трансплантаций почки пациентам высокого иммунологического риска, являются актуальными для каждого центра трансплантации, а не только для крупных центров или центров, где выполняют трансплантации, не совместимые по группе или при положительной перекрестной пробе.

Трансплантация почки является одним из приоритетных направлений в работе нашего Центра, который в настоящее время является крупнейшим в России. Ежегодно в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова выполняется 120–130 пересадок почки, в активном листе ожидания находятся более 250 пациентов, около 800 реципиентов наблюдаются амбулаторно. Отличительной особенностью центра является активное развитие программы родственной трансплантации почки (РТП), в течение последних 10 лет доля РТП составляет 40–45% (рис. 1) [4].

Поддержание такой интенсивности трансплантаций требует постоянного развития и использования наиболее современных технологий. Одним из знаковых моментов следует считать внедрение в 2009 году лапароскопической техники изъятия почки у живого донора. На сегодняшний день выполнено 243 лапароскопические донорские нефрэктомии. С 2011 года программа родственной пересадки почки была расширена за счет проведения АВ0-несовместимых трансплантаций. Предпосылками к этому стали объективная потребность в таких операциях и внедрение соответствующих методик.

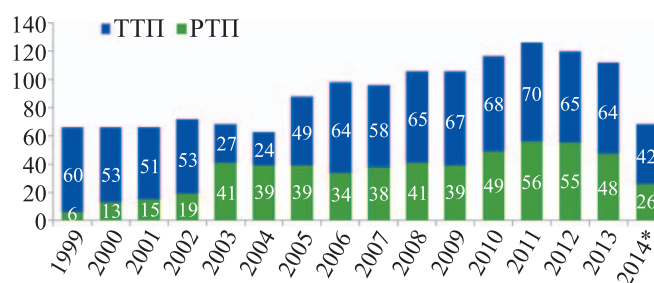


Рис. 1. Количество трансплантаций почки в ФНЦТИО с января 1999-го по июнь 2014 г. ТТП – трупная трансплантация почки; РТП – родственная трансплантация почки

Оценка предоперационного иммунологического риска, диагностика и лечение острого гуморального отторжения, десенсибилизация представляются перспективными направлениями как с клинической, так и с научной точки зрения. Трехлетний опыт показал, что подходы к десенсибилизации, иммуносупрессивной терапии, профилактике и диагностике иммунологических осложнений одинаковы как в случае не совместимой по группе крови трансплантации, так и при наличии предрасполагающих или *de novo* анти-HLA антител, потому что независимо от вида антител механизмы развития гуморального повреждения схожи. В данной статье обобщаются полученные данные.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕЗУЛЬТАТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА

Стратегия наблюдения и ведения каждого реципиента почки должна быть максимально индивидуализирована, а преемственность в лечении должна сохраняться начиная с момента предоперационного обследования до амбулаторного наблюдения спустя годы после пересадки. Наибольшую значимость в определении отдаленного прогноза имеют предоперационные факторы донора и реципиента, а также события, происходящие в течение первых месяцев после операции. Особое внимание должно уделяться планированию трансплантации от родственного донора. Мы провели анализ результатов 357 РТП, выполненных в период с января 1999-го по декабрь 2010 года. За этот период функцию утратили 37 (10,4%) трансплантатов, умерли по разным причинам 19 (5,3%) реципиентов. Целью исследования было определить факторы, которые значимо влияют на отдаленные результаты. Оценивались следующие параметры: возраст реципиента, возраст донора, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) донора, причина терминальной почечной недостаточности, длительность ЗПТ до трансплантации, вид индукционной иммуносупрессии, эпизоды острого отторжения в раннем периоде, отсроченная функция трансплантата, уровень суточного креатинина при выписке. Факторы, продемонстрировавшие свою значимость, приведены в табл. 1.

На первый взгляд парадоксальный результат был получен при сравнении выживаемости трансплантатов в группе детей и взрослых (рис. 2). Так, начиная с третьего года после операции наблюдается устойчивая тенденция к снижению выживаемости трансплантатов в группе детей, а к пятому году различия становятся статистически значимыми: 74,3% – у детей и 90,1% – у взрослых, $p = 0,04$. При дальнейшем наблюдении различия увеличиваются еще сильнее. 10-летняя выживаемость трансплан-

Таблица 1

Факторы, влияющие на отдаленные результаты РТП. Одномерный анализ

Фактор	Группы сравнения	ОР	95% ДИ	p
Возраст реципиента	Дети (<18 лет) и взрослые (≥18 лет)	2,27	1,19–4,35	<0,02
Длительность ЗПТ до трансплантации	Более 24 мес. по сравнению с 0–24 мес.	1,83	0,99–3,36	<0,05
Отсроченная функция	Отсроченная функция по сравнению с немедленной	2,83	1,38–5,79	<0,005
Раннее стероид-резистентное острое отторжение	Пациенты с отторжением по сравнению с пациентами без отторжения	4,56	2,15–9,69	<0,0001
Уровень креатинина при выписке	Более 130 мкмоль/л по сравнению с другими пациентами	2,19	1,21–3,97	<0,01

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

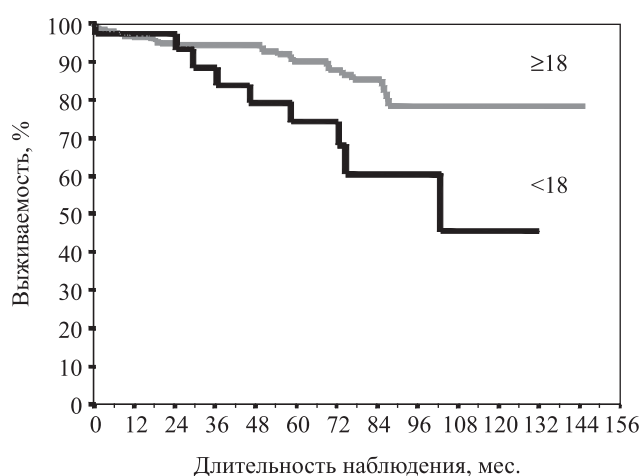


Рис. 2. Выживаемость трансплантата почки в зависимости от возраста реципиента

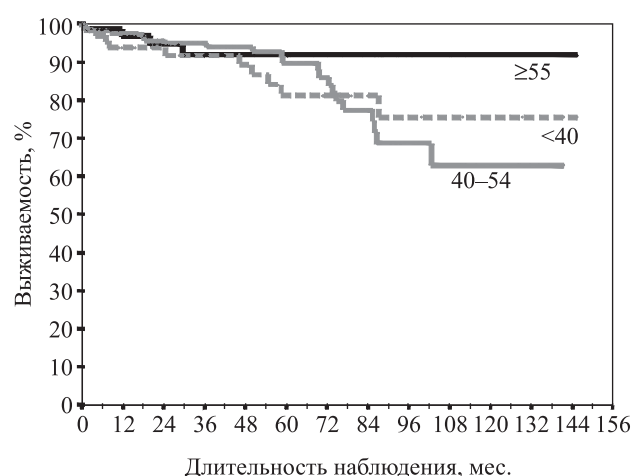


Рис. 3. Выживаемость трансплантата в зависимости от возраста родственного донора

тата в группах детей и взрослых составляет 45,4 и 78,5% соответственно, уровень значимости $p < 0,01$. Анализ причин утрат в группе детей показал, что ведущей причиной является несоблюдение медицинских рекомендаций, главным образом, при приеме иммуносупрессивной терапии.

Когда пересадка выполняется ребенку, ответственность за прием препаратов и регулярное наблюдение в центре трансплантации лежит на родителях, по мере взросления родительский контроль ослабевает, а реципиент, формально становясь взрослым, в должной мере не осознает важности своей медикаментозной терапии. Ситуация еще больше ухудшается, если иммуносупрессивная терапия сопровождается косметическими побочными эффектами.

При изучении влияния возраста донора на выживаемость трансплантата мы ожидали худших результатов у реципиентов, доноры которых были старше 55 лет. Однако анализ показал, что это не так, и при сравнении с группами реципиентов, чьи доноры были в возрасте от 40 до 55 лет и младше 40 лет, достоверных различий получено не было (рис. 3).

Такой результат объясняется строгим подходом к обследованию доноров, особенно если донор старше 55 лет. Решение о проведении операции принимается только в том случае, когда в ходе обследования не найдено никаких отклонений.

Длительность заместительной почечной терапии – важный и известный фактор, влияющий на непосредственные и отдаленные результаты пересадки почки. При родственной трансплантации в идеальном случае все операции должны проводиться до начала лечения диализом или, по крайней мере, в течение одного года после начала диализа. По разным причинам, в большинстве случаев не медицинским, 18% операций было выполнено пациентам, которые уже более 2 лет находились на диализе, хотя и имели родственного донора. На додиализном этапе было прооперировано 12% больных, остальные к моменту трансплантации получали ЗПТ от 1 до 24 месяцев. Выживаемость трансплантатов в группе пациентов, которые были прооперированы на додиализном этапе или в течение 24 месяцев после начала ЗПТ, была достоверно выше при сравнении с пациентами, которые до трансплантации лечились диализом более 2 лет.

Таблица 2

Факторы, влияющие на отдаленные результаты РТП. Многофакторный анализ

Фактор	Группы сравнения	ОР	95% ДИ	p
Возраст реципиента	Дети (<18 лет) и взрослые (≥18 лет)	2,33	1,01–5,26	<0,05
Длительность ЗПТ до трансплантации	Более 24 мес. по сравнению с 0–24 мес.	2,17	1,08–4,55	<0,04
Креатинин при выписке	Более 130 мкмоль/л по сравнению с другими пациентами	3,51	1,63–7,56	<0,01

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

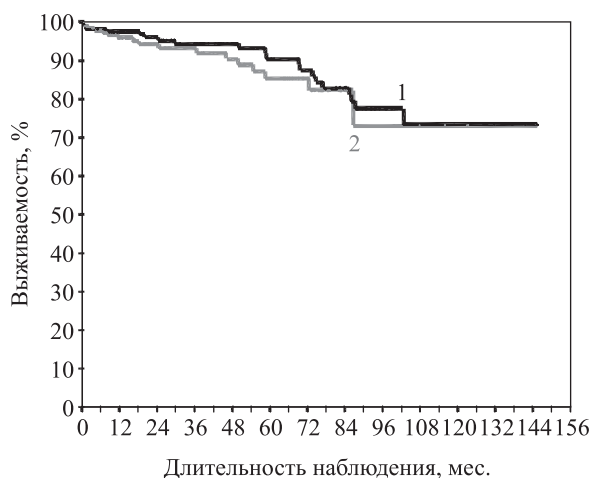


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов в зависимости от применения индукции иммуносупрессии. 1 – пациенты, которые получили индукцию базиликсимабом; 2 – пациенты без индукции

Одномерный анализ показал, что относительный риск утраты трансплантата повышается в 1,8 раза у пациентов, которые лечились диализом более 2 лет. Наши наблюдения за пациентами, перенесшими додиализную трансплантацию, показали, что частота нарушений медицинских рекомендаций в этой группе существенно выше, чем среди пациентов, долго находившихся на лечении диализом. По-видимому, это связано с тем, что больные, которым пришлось изменить свой образ жизни из-за лечения диализом, более мотивированы к трансплантации, и соответственно, строго соблюдают все назначения после операции.

Одним из преимуществ родственной трансплантации является меньший иммунологический риск, при условии совместимости групп крови донора и реципиента. Это объясняется, как правило, лучшей совместимостью по системе HLA, меньшей продолжительностью диализа до трансплантации, минимальным временем ишемии, функциональной полноценностью органа. Аналогично в силу перечисленных причин риск развития отсроченной функции трансплантата (ОФТ) у реципиентов родственной почки существенно ниже. Однако даже минимальный риск не означает отсутствия осложнений. Так, частота острого отторжения, подтвержденного биопсией, в раннем послеоперационном

периоде, по данным нашего исследования, составила 18%, отсроченную функцию трансплантата наблюдали в 28 случаях (7%). Стероид-резистентное отторжение, которое встречалось в 4% наблюдений, и ОФТ являются значимыми факторами, увеличивающими риск утраты трансплантата в 4,6 и 2,8 раза соответственно. Применение индукционной иммуносупрессии – один из вариантов профилактики этих осложнений. В нашей серии наблюдений 163 (46%) реципиента не получали индукции иммуносупрессии, у остальных в качестве индукции использовали два введения базиликсимаба в дозе 20 мг интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки. Анализ выживаемости трансплантатов в зависимости от применения индукции (рис. 4) не показал достоверных различий между группами.

Еще одним фактором, ухудшающим прогноз долгосрочного выживания трансплантата, является уровень сывороточного креатинина более 130 мкмоль/л при выписке из клиники (конец первого месяца).

Факторы, показавшие свою значимость в одномерном анализе, были включены в многофакторный (многомерный) анализ, в котором влияние факторов рассматривается в совокупности, а не по отдельности. Результат многофакторного анализа представлен в табл. 2.

Таким образом, наибольшим и статистически достоверным влиянием на отдаленную выживаемость трансплантатов при родственной пересадке почки стали: возраст пациента менее 18 лет, длительность ЗПТ диализом более 2 лет до трансплантации и уровень сывороточного креатинина при выписке более 130 мкмоль/л, которые повышают риск утраты трансплантата в 2,33, в 2,17 и в 3,51 раза соответственно. Заметим, что показатель «креатинин при выписке» является кумулятивным отражением событий, происходящих в раннем послеоперационном периоде.

ЧТО СЛЕДУЕТ РАССМАТРИВАТЬ КАК БАРЬЕР ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ?

Существует два типа антител, особенно важных при трансплантации почки: это антитела к

антигенам групп крови (анти-А/В) и антитела к антигенам главного комплекса гистосовместимости (анти-HLA). Антитела, направленные против трансплантата (донор-специфические антитела, ДСА), могут вызывать отторжение в различных вариантах [5]:

- сверхострое отторжение, которое происходит в течение нескольких минут после реперфузии трансплантата;
- острое отторжение, которое обычно возникает в течение первых 2–3 недель после пересадки;
- хроническое антитело-опосредованное повреждение, которое сначала протекает субклинически, а в дальнейшем сопровождается протеинурией и прогрессивно ухудшающейся функцией трансплантата; возникает, как правило, спустя несколько месяцев или лет после пересадки.

По двум причинам сверхострое отторжение представляет особую угрозу: 1) высокая скорость протекания реакции, которая даже не позволяет предпринять попытку лечения, и 2) необратимость повреждения трансплантата. С другой стороны, сверхострое отторжение может быть «предсказано» с помощью лабораторных иммунологических тестов. И в случае если результаты исследований говорят о высокой вероятности развития сверхострого отторжения, то, отказавшись от проведения трансплантации, удастся, по крайней мере, не потерять трансплантат и не подвергать пациента бессмысленной операции. Другой вариант – до трансплантации провести пациенту предоперационную подготовку, целью которой – удалить из крови антитела, вызывающее сверхострое отторжение. Современные протоколы десенсибилизации позволяют это делать с высокой эффективностью. При этом риск развития острого или хронического отторжения в группе пациентов, перенесших десенсибилизацию, выше, чем в группе пациентов, не имевших донор-специфических антител.

При трансплантации почки от умершего донора еще на этапе распределения органов требуется, чтобы группы крови донора и реципиента совпадали, таким образом, барьер групповой несовместимости в этой ситуации исключен. При положительном кросс-матче трансплантация также не должна быть выполнена. Дискутабельным остается вопрос о пересадке почки пациентам, имеющим низкие уровни донор-специфических анти-HLA антител, но при этом отрицательную перекрестную пробу. Оптимальным следует считать проведение индукции иммуносупрессивной терапии лимфоцит-истощающими антителами в сочетании (или без него) с быстрым удалением антител с помощью дооперационного плазмафеза.

Потребность в проведении десенсибилизации

По данным зарубежных центров и собственного опыта, при обследовании потенциальных родственных пар в 25–30% случаев определяется несовместимость групп крови донора и реципиента. В такой ситуации всегда следует продолжить поиск другого потенциального донора из числа родственников пациента, который, возможно, будет совместим по группе крови. Если другого донора нет, то при отсутствии противопоказаний пациент должен пройти предоперационную подготовку, направленную на элиминацию анти-А/В антител. После оценки ее эффективности принимается решение либо о выполнении трансплантации, либо о продолжении десенсибилизации, либо об отказе от операции.

Распространенность анти-HLA антител среди пациентов, находящихся в листе ожидания, довольно велика (рис. 5). По данным нашего центра, на июнь 2014 года в листе ожидания находилось 269 кандидатов. Уровень предсуществующих антител определяется ежемесячно с помощью микролимфоцитотоксического теста на панели лимфоцитов и выражается в процентах. У 90% пациентов текущий уровень предсуществующих антител равен 0%. Уровень антител 50% и более говорит о высоком иммунологическом риске и встречается только у 2% пациентов. Если анализировать значения максимального уровня антител за весь период ожидания, то ситуация выглядит иначе: только 47% пациентов никогда не имели антител, при этом средний и высокий уровень предсуществующих антител имелся у 16 и 6% соответственно.

При стратификации пациентов по степени иммунологического риска нет единого мнения относительно пороговых значений предсуществующих антител. В практике нашего центра мы придерживаемся градации, представленной на рис. 6.

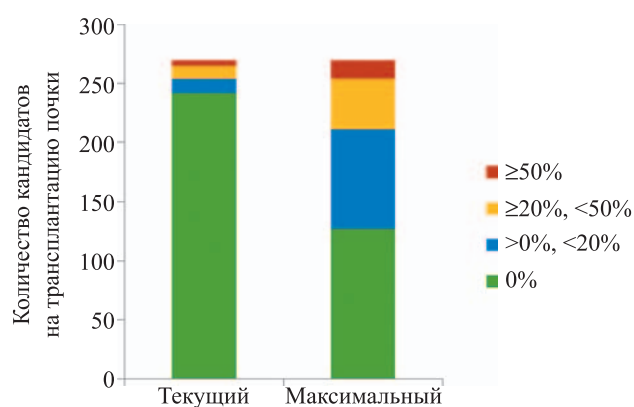


Рис. 5. Распределение пациентов в листе ожидания ФНЦТИО в зависимости от текущего и максимального уровня предсуществующих антител

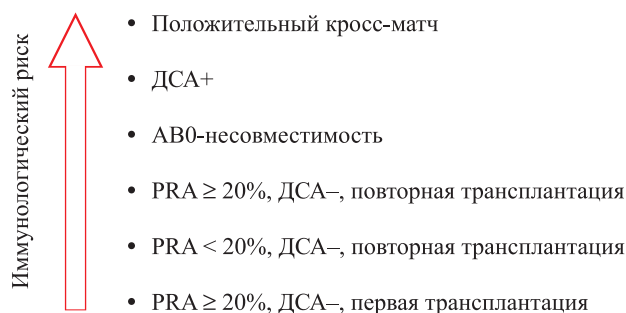


Рис. 6. Алгоритм стратификации иммунологического риска трансплантации почки. PRA (panel-reactive antibodies) – панель-реактивные антитела, определенные микролимфоцитотоксическим тестом; ДСА – донор-специфические антитела

Длительность ожидания трансплантации в группе пациентов с высоким уровнем предсуществующих антител в несколько раз больше по сравнению с пациентами без антител. Это объясняется высокой частотой отказов в трансплантации из-за положительного результата перекрестной пробы. Именно такие пациенты должны рассматриваться как кандидаты для проведения десенсибилизации [6].

Таким образом, в рамках нашей программы трансплантации почки ежегодно возникает потребность в подготовке 8–10 пациентов к АВ0-несовместимой трансплантации (15–20% от родственных трансплантаций в год), и еще 3–4 пациента должны включаться в программу десенсибилизации из-за наличия высокого уровня анти-HLA антител и частых положительных кросс-матчей с трупными донорами.

Десенсибилизация при АВ0-несовместимости и результаты трансплантаций

Все протоколы подготовки к не совместимой по группе крови трансплантации почки и их модификации преследуют одну цель: для предотвращения сверхострого отторжения трансплантата необходимо максимально полно элиминировать антигрупповые антитела из крови реципиента до трансплантации и не допустить восстановления их уровня по крайней мере в течение ближайшего послеоперационного периода. Для удаления антител со сравнимой эффективностью применяются плазмообмен, каскадный плазмаферез и различные модификации селективной иммуноадсорбции. С целью угнетения *de novo* синтеза антител на этапе внедрения АВ0-несовместимых трансплантаций (nABO) в рутинную практику в большинстве случаев выполнялась спленэктомия, начиная с 2003 года в большинстве центров спленэктомия была заменена введением анти-В-клеточного препарата ритуксимаб. В ка-

честве дополнительного компонента десенсибилизации многие центры используют сывороточный человеческий иммуноглобулин в виде либо однократной инфузии в высокой дозе (0,5–1,0 г/кг), либо нескольких инфузий в дозе 100 мг/кг, следующих за каждым сеансом плазмафереза или иммуноадсорбции. Также большинство протоколов предполагает назначение трех- (ингибитор кальциневрина + микофенолаты + стероиды) или двухкомпонентной (микофенолаты + стероиды) иммуносупрессивной терапии в предтрансплантационном периоде, однако в последние годы ставится вопрос о целесообразности и эффективности применения такой терапии для десенсибилизации. Одним из актуальных направлений развития технологии подготовки к не совместимой по группе крови трансплантации почки является индивидуализация протокола десенсибилизации. В настоящее время многие центры придерживаются идеи, что исходный титр анти-А/В антител должен определять интенсивность и длительность подготовки, поэтому для пациентов с исходно низким уровнем антигрупповых антител допустимо сокращать количество, а в определенных случаях не выполнять сеансы плазмафереза или иммуноадсорбции, также показана возможность редукции дозы ритуксимаба и иммуноглобулина вплоть до полного отказа от использования этих препаратов. Основной вопрос, на который не всегда удается дать адекватный ответ – это оценка иммунологического риска на этапе предварительного обследования. Любая минимизация или отклонения от стандартного протокола должны иметь под собой четкие и объективные аргументы. Результаты АВ0-несовместимых трансплантаций почки не уступают результатам как родственных, так и трупных трансплантаций от идентичных или совместимых по группе крови доноров. Однако несмотря на это, АВ0-несовместимость донора и реципиента должна рассматриваться как фактор риска иммунологических осложнений на любом сроке после трансплантации.

В ФНЦТИО программа АВ0-несовместимой трансплантации почки стартовала в 2011 году, к настоящему моменту выполнено 25 таких операций. Предоперационную подготовку первым пяти реципиентам мы проводили, следуя оригинальному Стокгольмскому протоколу [7]. В дальнейшем нами была предложена собственная модификация этой схемы, предполагающая персонализированный подход к десенсибилизации с учетом исходного титра антигрупповых антител [8]. При среднем сроке наблюдения 2,5 года (от 2 месяцев до 3,5 года) все реципиенты живы. Одно- и трехлетняя выживаемость трансплантата почки, полученного от АВ0-несовместимого донора, рассчитанная по методу Каплана–Мейера, составила 91,7%, что достоверно

не отличалось от аналогичных показателей, рассчитанных для АВ0-совместимых родственных трансплантаций (1 год – 97,3%, 3 года – 93,1%, Log-rank test $p = 0,6938$; количество наблюдений – 121 пациент) и для АВ0-идентичных трансплантаций почки от умершего донора (1 год – 87,5%, 3 года – 81,5%, Log-rank test $p = 0,4868$; количество наблюдений – 167). Кривые выживаемости трансплантатов в группах нАВ0, РТП и ТТП представлены на рис. 7.

Одним из нерешенных вопросов является определение диагностической и прогностической значимости фиксации компонента комплемента С4d в стенках перитубулярных капилляров в биопсиях трансплантатов, полученных от АВ0-несовместимых доноров. С 2010 года рутинным для нашего центра является проведение иммуногистохимического исследования при каждой биопсии трансплантата почки. При АВ0-идентичных или совместимых трансплантациях независимо от типа донора фиксация С4d обладает приемлемыми показателями чувствительности и специфичности для диагностики острого антитело-опосредованного отторжения. В случае АВ0-несовместимой трансплантации при проведении иммуногистохимического исследования биоптатов мы отмечаем отчетливую линейную фиксацию С4d в 70% случаев, при этом никаких других клинических и лабораторных признаков отторжения не было. Такие результаты полностью согласуются с данными, опубликованными в последние годы зарубежными центрами. В силу этого на определенном этапе развития программы мы стали склоняться к тому, чтобы не учитывать результаты иммуногистохимического анализа в принятии клинических решений. Однако при анализе отдаленных результатов было отмечено, что у всех пациентов, потерявших трансплантат ($n = 2$) и перенесших острое клеточное отторжение ($n = 1$, два эпизода оттор-

жения) на сроках более 3 месяцев после пересадки, сохранялась фиксация С4d, в то время как у других реципиентов, со стабильной функцией трансплантата, свечение С4d либо исчезало полностью, либо приобретало фокальный, а не распространенный характер. Возможно, при АВ0-несовместимой трансплантации, особенно в раннем послеоперационном периоде, сам факт фиксации С4d-компонента комплемента и не имеет диагностической ценности, однако ее сохранение или *de novo* появление спустя 3 и более месяца после пересадки может иметь негативное прогностическое значение.

Технологии идентификации анти-HLA антител

В последние годы стала доступной мультиплексная технология идентификации анти-HLA антител – Luminex. Этот метод позволяет определить специфичность и количество антител. Во многих зарубежных центрах Luminex заменил микролимфоцитотоксический тест как при определении уровня предсуществующих антител, так и при постановке реакции кросс-матч. В силу высокой чувствительности метода в некоторых случаях затруднительно определить степень иммунологического риска. Например, у ранее не оперированного пациента, не имеющего антител при обследовании микролимфоцитотоксическим тестом, при отрицательном кросс-матче быть обнаружен невысокий уровень донор-специфических анти-HLA антител. Вопрос о проведении десенсибилизации в такой ситуации дискуссионен.

С середины 2013 года в рамках собственного клинического исследования всем реципиентам почки независимо от типа донора мы проводим скрининг на наличие предсуществующих анти-HLA антител методом Luminex. В случае если получен положительный результат, вторым этапом исследуется специфичность, для того чтобы определить, являются ли антитела донор-специфическими или нет. При трансплантации от трупного донора образец сыворотки берется непосредственно перед подачей в операционную, при родственной трансплантации – за 3–5 дней до операции. Результат скрининга не влияет на выбор режима иммуносупрессивной терапии и другие клинические решения, так как на данном этапе исследование носит исключительно наблюдательный характер. К настоящему моменту обследовано 62 пациента: 28 – перед родственной трансплантацией, 34 – перед трупной (табл. 3). При анализе для оценки различий между количественными данными использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, между наблюдаемыми частотами – точный критерий Фишера. Достоверными различия считали при $p < 0,05$. Реципиенты трупной

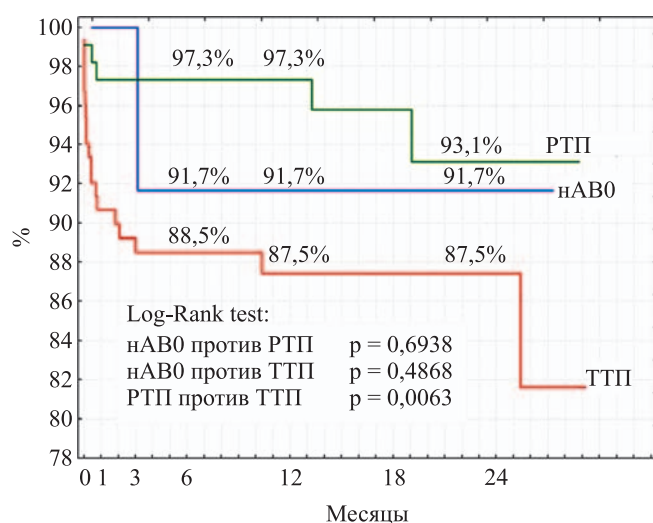


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов в группах нАВ0, РТП и ТТП

Таблица 3

Характеристика пациентов, результаты предоперационного скрининга на анти-HLA антитела методом Lumiplex и исходы трансплантаций

Данные пациентов			Р
Тип донора	Родственный (РТП)	Трупный (ТТП)	
Количество пациентов, n	28	34	–
Возраст, лет Медиана [25–75%]	28 [23–33]	40 [34–51]	0,0001
Длительность диализа до трансплантации более 2 лет, n	7	24	0,0008
Повторная трансплантация, n	1	2	1,0000
Количество пациентов, которым до трансплантации проводились гемотрансфузии, n	2	7	0,1662
Результаты скрининга			
Положительный, n	13	22	0,2000
Анти-HLA класс I, n	6	6	–
Анти-HLA класс II, n	4	6	–
Анти-HLA класс I + класс II, n	3	10	–
Результаты трансплантаций			
Острое клеточное отторжение, подтвержденное биопсией, n	1	3	0,6199
Гуморальное отторжение, n	0	2	0,4966
Утрата трансплантата или ПНФТ, n	0	2	0,4966

почки были достоверно старше. Также в этой группе доля больных, получавших лечение диализом более 2 лет до трансплантации, была достоверно выше. Достоверной разницы в частоте обнаружения анти-HLA антител установлено не было, однако чаще положительный результат скрининга встречался в группе реципиентов почки от умершего донора – 65%, против 46% – среди реципиентов почки от родственного донора. При оценке результатов трансплантаций срок наблюдения ограничивали 30 днями, в качестве конечных точек рассматривали острое клеточное или гуморальное отторжение, а также утрату трансплантата или отсутствие его функции в течение периода наблюдения (первично не функционирующий трансплантат). К настоящему времени статистически значимых различий по данным параметрам между группами установлено не было. Один эпизод острого клеточного отторжения (1А по критериям BANFF) был диагностирован в группе РТП и не был связан с анти-HLA антителами (результат скрининга – отрицательный).

В группе ТТП из трех пациентов с острым клеточным отторжением (все эпизоды – 1А по BANFF) двое имели положительный результат скрининга, причем в одном случае анти-HLA антитела были донор-специфическими (анти-A2). У пациентов из группы ТТП с острым гуморальным отторжением (2 наблюдения) до трансплантации были обнаружены донор-специфические антитела ко всем несовместимым HLA-антигенам – в этом случае трансплантат был утрачен, в другом – отторжение удалось купировать. Один случай ПНФТ имел место у пациента с отрицательным скринингом, причиной, скорее всего, явились донорские факторы,

так как парная почка, пересаженная в другом центре, также не функционировала.

Данное исследование лимитировано, в первую очередь, малым количеством пациентов в обеих группах, а также ограниченным сроком наблюдения. Первые результаты показали, что распространенность предсуществующих анти-HLA антител среди кандидатов на трансплантацию довольно велика. Особенно важно, что кандидаты на родственную трансплантацию почки, которые в большинстве своем не имеют анамнестических иммунологических факторов риска, могут часто (примерно в 50% случаев) иметь анти-HLA антитела, в том числе донор-специфические.

ОСТРОЕ АНТИТЕЛО-ОПОСРЕДОВАННОЕ ОТПОРЖЕНИЕ

Проблемы диагностики

Антитело-опосредованное отторжение является одной из наиболее трудных как для диагностики, так и для лечения проблем при трансплантации почки. Данный вид отторжения всегда обусловлен наличием в крови реципиента антител, направленных против каких-либо антигенов донора, при этом мишенью для антител может являться любая антигенная структура, однако в большинстве случаев гуморальный ответ иммунной системы реципиента направлен на антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA). Поэтому один из главных этапов в диагностике гуморального отторжения – это идентификация именно донор-специфических антител. Кроме этого, обязательно должна быть

выполнена световая микроскопия биоптата пересаженной почки и иммуногистохимическое исследование, направленное на поиск C4d-компонента комплемента в стенках перитубулярных капилляров. В начальной фазе отторжение может протекать без нарушения функции трансплантата (субклиническая форма). Важно отметить, что изолированное присутствие донор-специфических антител нельзя отождествлять с отторжением.

Подходы к лечению и текущие результаты

Лечение отторжения, обусловленного антителами, должно преследовать 2 цели: 1) максимально быстро и полно удалить циркулирующие антитела и 2) предотвратить их повторное образование [9]. Несмотря на разнообразие возможных схем терапии, арсенал препаратов и эфферентных методик не так велик: плазмаферез, анти timоцитарный глобулин, анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб), сывороточный иммуноглобулин, пульс-терапия глюкокортикостероидами. В своей практике мы пользуемся всеми перечисленными опциями в различных сочетаниях и в различной последовательности, всегда начиная лечение с плазмафереза, и продолжаем сеансы с интервалом 1–3 дня до его окончания. В табл. 4 приведены данные о схеме лечения восьми пациентов с точно установленным диагнозом раннего (в течение 30 дней после трансплантации) острого антитело-опосредованного отторжения. Трансплантации этим больным выполнены от умершего донора в период с января 2011-го по май 2014 года.

Таблица 4

Схемы терапии острого антитело-опосредованного отторжения и исходы лечения

	РТМ	ГКС	ПФ	АТГ	ИГ	Исход
1	+	+	+	+	+	У
2	+	+	+	+	+	Ф
3	+	+	+	+	–	Ф
4	+	+	+	+	–	Ф
5	+	+	+	+	–	Ф
6	+	+	+	+	–	У
7	+	+	+	–	+	У
8	+	–	+	–	+	У

Примечание. РТМ – ритуксимаб; ГКС – пульс-терапия глюкокортикостероидами; ПФ – плазмаферез; АТГ – анти timоцитарный глобулин; ИГ – сывороточный иммуноглобулин; Ф – функционирующий трансплантат; У – утраченный трансплантат.

Во всех наблюдениях мы использовали сеансы плазмафереза и однократную инфузию ритуксимаба в дозе 375 мг/м². Лечение дополняли пульс-терапией ГКС и введением анти timоцитарного гло-

булина в 7 и 6 случаях соответственно. Половине пациентов однократно вводили сывороточный иммуноглобулин в высокой дозе (1–2 г/кг). Несмотря на агрессивное лечение отторжения, на сегодняшний день функционируют только 4 трансплантата, а однолетняя выживаемость трансплантата после окончания лечения, рассчитанная по методу Каплана–Мейера, составляет 47% (рис. 8). Инфекционных осложнений во время лечения и после окончания его не было.

Главной причиной неудовлетворительных результатов является позднее начало лечения. В идеальном случае весь процесс постановки диагноза должен занимать не более одного дня, в течение которого должны быть получены данные морфологических и лабораторных исследований. В представленной серии наблюдений диагностический процесс занимал от 3 до 10 дней. Неочевидным является ответ на вопрос: когда прекратить лечение и какой показатель или комбинация показателей является критерием успешно проведенной терапии? Причин окончания лечения может быть две: 1) неэффективность, и соответственно, бесперспективность терапии или, наоборот, 2) полное восстановление функции трансплантата. Восстановление адекватного диуреза и нормализация уровня азотистых шлаков, несомненно, говорит о том, что проводимое лечение эффективно, при этом необходимо понимать, что только стойкое исчезновение донор-специфических антител из плазмы пациента означает остановку повреждающей гуморальной реакции. В период лечения отторжения главное внимание стоит уделять оценке общего состояния пациента, а не динамике отдельных лабораторных показателей. При нарастании признаков интоксикации, ярко выраженного недомогания, при развитии

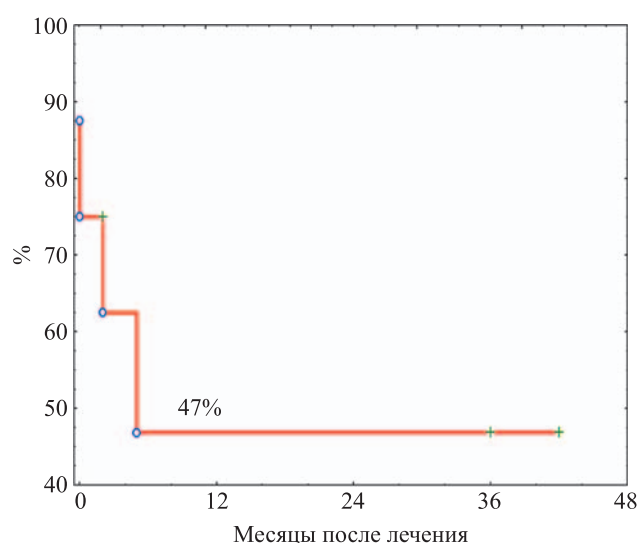


Рис. 8. Выживаемость трансплантатов после окончания лечения острого антитело-опосредованного отторжения

инфекционного процесса, скорее, стоит прекратить терапию, чем подвергать пациента риску развития серьезных осложнений, связанных с усиленной иммуносупрессией.

Приведенное ниже клиническое наблюдение отражает все трудности диагностики и лечения острого антитело-опосредованного отторжения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Людмила Ц., 38 лет, с диагнозом «хронический гломерулонефрит, терминальная стадия почечной недостаточности», лечение программным гемодиализом с 2008 года, в течение 2,5 года находилась в листе ожидания нашего Центра на трансплантацию почки. 2 апреля 2014 года в связи с наличием донорского органа была вызвана в клинику и в тот же день прооперирована. На протяжении всего времени ожидания ежемесячно ей определяли уровень предсуществующих антител (рис. 9), который колебался от 0 до 50%, при последнем определении уровень антител – 30%.

В связи с этим риск иммунологических осложнений представлялся нам как существенный, и было решено в качестве индукции иммуносупрессии использовать кроличий анти тимоцитарный глобулин (тимоглобулин). Донор почки соответствовал стандартным критериям. Проведенное HLA-типирование донора и реципиента установило 3 несовпадающих антигена. Перекрестная проба отрицательная. Пересадка почки прошла по стандартному плану без осложнений и особенностей. Срок холодовой ишемии составил 19 часов 40 минут. Диурез за первые 12 часов составил 1400 мл. С первого дня назначена двухкомпонентная иммуносупрессивная терапия: такролимус 8 мг в сутки (0,16 мг/кг) и метилпреднизолон 16 мг в сутки. От назначения микофенолатов было решено временно воздержаться, так как в течение первых четырех дней после операции пациентке вводился тимоглобулин в дозе 50 мг в день (0,1 мг/кг). С пятого дня, после окончания индукции к поддерж-

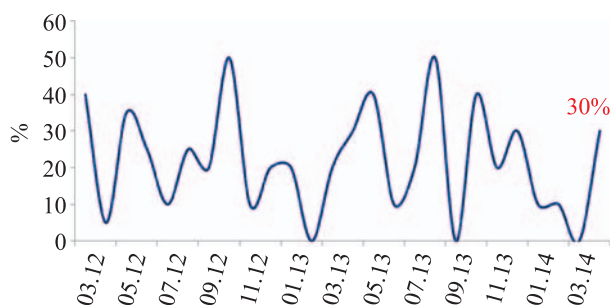


Рис. 9. Больная Ц. Динамика уровня предсуществующих антител в течение периода ожидания

вающей иммуносупрессивной терапии был добавлен микофенолат в полной дозе – 2 г в сутки. В течение первой послеоперационной недели суточный диурез не превышал 50 мл. При ежедневном УЗИ сосудистые анастомозы проходимы, индекс резистивности на сегментарных и дуговых артериях трансплантата 0,9–1,0. Пациентке были продолжены плановые сеансы гемодиализа. Как при пальпации, так и при УЗИ отмечалось существенное увеличение объема пересаженной почки. На 7-й послеоперационный день была выполнена пункционная биопсия трансплантата: при световой микроскопии морфологическая картина соответствовала тяжелому острому гуморальному отторжению, при иммуногистохимическом исследовании отмечалась распространенная фиксация компонента C4d в стенках перитубулярных капилляров. В этот же день были получены результаты исследования анти-HLA антител методом Luminex (один образец сыворотки был взят непосредственно перед трансплантацией, второй – в день биопсии). В обоих образцах были идентифицированы донор-специфические антитела к каждому из не совместимых с донором HLA антигену, средняя интенсивность флуоресценции (MFI) для ДСА составляла 10 000–12 500. Таким образом, был установлен диагноз острого антитело-опосредованного отторжения и принято решение о начале лечения (рис. 10).

Вечером этого же дня начата трехдневная пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг в день, внутривенно. На следующее утро проведен сеанс плазмафереза с объемом замещения 2700 мл, после которого внутривенно введено 5 г (100 мг/кг) сывороточного иммуноглобулина (гамунакс). В течение следующей недели проведено еще 2 сеанса ПФ, три раза введен иммуноглобулин в дозе 5 г, однако восстановления диуреза не происходило. В течение этого времени постепенно усугублялась анемия (концентрация гемоглобина снижалась до 50 г/л), что потребовало трансфузии 2 доз эритроцитарной массы. При повторной пункционной биопсии морфологическая картина оставалась прежней. Не наблюдая эффекта от проводимого лечения, учитывая нарастающую анемию, слабость пациентки, резко увеличенный в объеме трансплантат «каменной» консистенции, который, по нашему мнению, представлял угрозу разрыва капсулы и паренхимы, на 16-й послеоперационный день было принято решение остановить лечение отторжения, выполнить ревизию послеоперационной раны и удалить трансплантат. Однако, выполнив доступ к трансплантату, мы обнаружили, что почка имеет нормальный розовый цвет и выглядит жизнеспособной. От удаления трансплантата мы воздержались

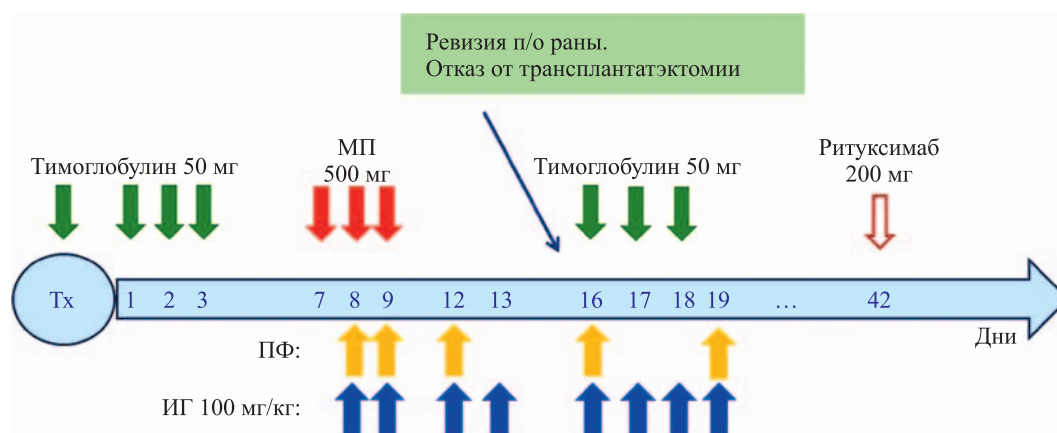


Рис. 10. Большая Ц. Схема лечения острого гуморального отторжения. МП – метилпреднизолон; ПФ – плазмаферез; ИГ – сывороточный иммуноглобулин

и незамедлительно после окончания операции возобновили лечение плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином и тимоглобулином. На фоне терапии стало отмечаться ежедневное, постепенное увеличение диуреза, на 27-й день стало возможным отказаться от продолжения сеансов гемодиализа, уровень азотистых шлаков нормализовался к 35-му дню после трансплантации. С целью профилактики повторного образования антител на 42-й день выполнена инфузия ритуксимаба в дозе 200 мг. На 45-й день пациентка выписана из клиники, уровень сывороточного креатинина составил 82 мкмоль/л. К настоящему времени срок наблюдения составляет 4 месяца, функция трансплантата стабильная, уровень креатинина 54 мкмоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение количества пересадок почки в России, а также создание новых центров трансплантации, безусловно, являются достижениями последних лет. Доступность современных диагностических технологий, препаратов для индукции иммуносупрессии и лечения гуморального отторжения позволяет преодолевать иммунологические барьеры при трансплантации почки, эффективно лечить даже тяжелые формы отторжения. Сегодня путь инновационных методик в клиническую практику занимает короткое время, и возникает естественное желание как можно быстрее внедрить их в свою ежедневную работу. Однако каждый метод, каждая схема лечения помимо достоинств всегда имеет и недостатки. Только разумное и критически осмысленное применение новых технологий позволяет добиваться желаемого эффекта, который должен оцениваться не количеством выполненных операций, а отдаленными результатами выживаемости пациентов и трансплантатов.

Представленные данные демонстрируют возможность успешной трансплантации почки пациентам высокого иммунологического риска, расширения программы родственной трансплантации за счет выполнения не совместимых по группе крови пересадок. При этом остается значительное количество нерешенных вопросов, которые требуют проведения дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: the problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 May; 1 (3): 421–432.
2. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA et al. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar; 33 (1–2): 1204–1206.
3. Weimert NA, Alloway RR. Renal transplantation in high-risk patients. *Drugs*. 2007; 67 (11): 1603–1627.
4. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; XVI (2): 5–29. Gautier SV, Moisyuk YaG, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; XVI (2): 5–29.
5. Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B. Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. *Transpl Int*. 2012 Jun; 25 (6): 611–622.
6. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011 Jul 28; 365 (4): 318–326.
7. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful AB0-incompatible kidney transplantations without splenectomy

using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003 Aug 27; 76 (4): 730–731.

8. Сушков АИ, Шаршаткин АВ, Азаренкова ОВ, Ефимкин АС, Малахов АГ, Сайдулаев ДА и др. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора. *Нефрология и диализ*. 2013; 15 (4): 286–292. Sushkov AI, Sharshatkin AV, Azarenkova OV, Efimkin AS, Malakhov AG, Saïdulaev DA et al. Preodolenie bar'era nesov-

mestimosti po gruppe krovi pri transplantatsii pochki ot rodstvennogo donora. *Nefrologiya i dializ*. 2013; 15 (4): 286–292.

9. Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, Lai CH, Cao K, Villicana R et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol*. 2010 Oct; 25 (10): 2035–4205; quiz 45–48.

Статья поступила в редакцию 2.07.2014 г.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – **80248**



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	80248 (индекс издания)																								
	на 2014 год по месяцам	количество комплектов																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	80248 (индекс издания)																								
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА на журнал	80248 (индекс издания)																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>ПВ</th><th>место</th><th>ли-тер</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </table>	ПВ	место	ли-тер																						
ПВ	место	ли-тер																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>стои-мость</th><th>подписки пере-адресовки</th><th>руб.</th><th>коп.</th><th>количество комплектов</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	стои-мость	подписки пере-адресовки	руб.	коп.	количество комплектов																				
стои-мость	подписки пере-адресовки	руб.	коп.	количество комплектов																						
	на 2014 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-76-84

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ: ПРОБЛЕМЫ, РЕШЕНИЯ И НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Иткин Г.П.

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Статья выносит на обсуждение основные проблемы, стоящие на пути развития технологии механической поддержки кровообращения (МПК). Приводится краткий исторический обзор развития данной технологии в нашей стране. Дана классификация систем МПК по медицинским показаниям и рассматриваются методы и средства для кратковременной и длительной терапии с помощью систем МПК. Рассмотрены основные направления развития методов МПК. На примере собственного опыта представлены методы проектирования и исследования систем МПК.

Ключевые слова: искусственное сердце, трансплантация сердца, застойная сердечная недостаточность, механическая поддержка кровообращения, вспомогательное кровообращение, пульсирующие и неппульсирующие насосы, имплантируемый осевой насос.

MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT: PROBLEMS, SOLUTIONS AND NEW DIRECTIONS

Itkin G.P.

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The article brings up for the discussion main problems standing in the way of development of the mechanical circulatory support (MCS) technology. We give a short historical overview of the development of this technology in our country. Classification of MCS systems for medical indications is given; methods and techniques for short-term and long-term therapy with MCS systems are considered. Main directions of the development of MCS methods are discussed. Using the example of personal experience the methods of design and research of MCS systems are investigated.

Key words: artificial heart, heart transplantation, severe heart failure, mechanical circulation support, assisted circulation, pulsatile and non-pulsatile pumps, implantable axial flow pump.

После успешных разработок в области создания и клинического применения аппаратов искусственного кровообращения, используемых в операциях на открытом сердце для кратковременной замены сердца и легких, в 50–60 гг. прошлого столетия появилась идея частичной и полной механической замены сердца. С тех пор многие медицинские и технические достижения подтвердили реальную возможность данного проекта: имплантация искусственных клапанов, разработка и широкое использование имплантируемых кардиостимуляторов, успешное внедрение диализаторов для механической замены функции почки и достижения в области пересадки почки, сердца, печени. Проблемы отторжения и нехватка донорских органов определили необходимость разработки механических аналогов сердца. Именно идея создания искусственного сердца, впервые выдвинутая и реализованная в 30-е годы российским экспериментатором Демихо-

вым, в эти годы привлекала внимание медико-технического сообщества, поверившего в реальность данной задачи. В 60-е годы на фоне достижений в области инженерных технологий, стимулируемых развитием космической программы, в США началась реализация программы создания искусственного сердца.

В 70-е годы появилась совместная советско-американская межправительственная программа, которая связывала два ярчайших направления науки и техники – космос (первые полеты космической станции «Союз-Аполлон») и искусственное сердце (ИС). Координатором советско-американской программы сотрудничества в области создания искусственного сердца с советской стороны был проф. В.И. Шумаков, а с американской – известнейший кардиохирург д-р М. ДеБейки (рис. 1). Данная программа предусматривала обмен достижениями в области создания искусственного сердца (1973 г.).



Рис. 1. Подписание программы советско-американского сотрудничества в области создания искусственного сердца

В процессе сотрудничества был проведен обмен моделями ИС и системами управления. Стороны активно сотрудничали в области стандартизации гидродинамических исследований насосов, создания биосовместимых материалов.

Разработка ИС и систем поддержки кровообращения в нашей стране началась в апреле 1966 г., когда по инициативе министра здравоохранения акад. РАН Б.В. Петровского в НИИ клинической и экспериментальной хирургии была создана лаборатория искусственного сердца и вспомогательного кровообращения под руководством проф. В.И. Шумакова. В 1975 г. была принята пятилетняя Государственная программа «Искусственное сердце», положившая начало интенсивному развитию проблемы в нашей стране при участии ведущих предприятий оборонного комплекса страны. В данный период отечественные разработки вышли на мировой уровень, особенно это касалось разработки совершенной модели ИС «Поиск-10М» (рис. 2).

В период с 1981-го по 1984 г. в НИИ трансплантологии и искусственных органов (НИИТиО) было проведено 45 имплантаций ИС «Поиск-10М» телятам. Выживаемость составляла от 10 до 102 дней, в среднем – 43 дня. В 1982 г. теленок Олимп прожил 102 дня (в этом же году в США было впервые имплантировано ИС Барни Кларку).

В период с 1987-го по 1991 г. было проведено 17 имплантаций ИС «Поиск-10М» в клинике, из

них 13 имплантаций в НИИТиО (рис. 3) и 4 имплантации в Польше (Кардиохирургический центр г. Забже). Четверем больным было впоследствии пересажено донорское сердце (операция двухэтапной трансплантации).

С 1993 г. в силу экономических причин дальнейшая разработка систем механической поддержки кровообращения в России была приостановлена, в то время как в мировой практике данные работы интенсивно продолжались при поддержке государственных программ (США, Япония, Германия, Австрия, Польша). Результатом этих работ стало широкое клиническое использование механических насосов для лечения больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности (ТФСН). Необходимость использования систем МПК определяется крайне высокой летальностью данной группы больных, несмотря на достижения современной медикаментозной терапии. В частности, в США ежегодно погибают более 55 000 больных, и только 2000 больных могут быть спасены с помощью операции трансплантации сердца, в основном из-за дефицита донорских органов. Прямые и косвенные расходы на лечение данных больных в 2008 г. составляли 34,8 млн долл. и, по предварительным оценкам, увеличатся в 2015 г. до 44,9 млн долл. [1]. В России летальность больных значительно выше и составляет ежегодно приблизительно 110 000, что связано с недостаточно развитой системой оказания медицинской помощи таким больным [2].

В настоящее время основные технологии лечения ТФСН основаны:

– на медикаментозной терапии (МТ);

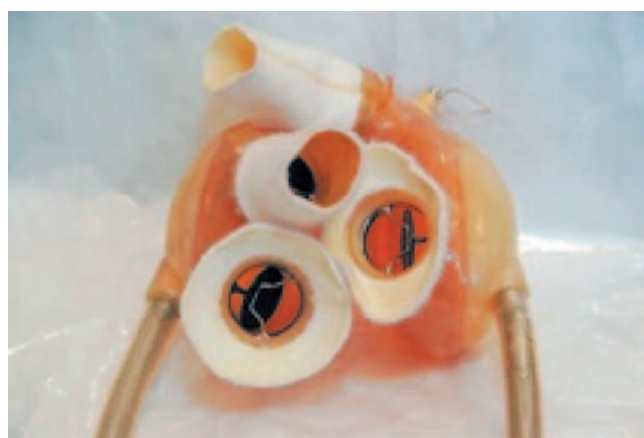


Рис. 2. Искусственное сердце «Поиск-10М»

Иткин Георгий Пинкусович – д. б. н., профессор, зав. лабораторией биотехнических систем ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Иткин Георгий Пинкусович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел.: 8 (499) 190-60-34, 8 (916) 129-78-33. E-mail: georgeitkin@mail.ru.

Itkin Georgy Pinkusovich – Head of Biotechnical systems laboratory of V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: *Itkin Georgy Pinkusovich*. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel.: 8 (499) 190-60-34, 8 (916) 129-78-33. E-mail: georgeitkin@mail.ru.

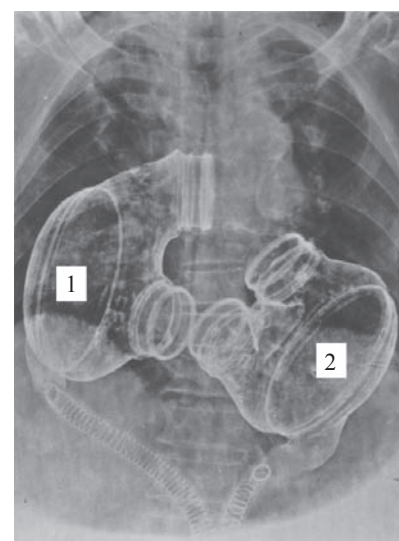


Рис. 3. Первый пациент с искусственным сердцем «Поиск-10М» (1988 г.): 1 – правый желудочек; 2 – левый желудочек

- ресинхронизирующей сердечной терапии (РСТ);
- трансплантации сердца (ТС);
- механической поддержке кровообращения (МПК).

При МТ и РСТ прогноз летальности для пациентов NYHA Class III в первый год составляет 15% и для пациентов NYHA Class IV 28% [3]. ТС сердца является «золотым стандартом» лечения больных ТФСН, однако ее эффективность ограничена влиянием множества факторов (предыдущие операции на сердце, состояние органной функции, возраст пациентов и, как указывалось, дефицит донорских органов).

Развитие программы создания ИС нашло продолжение в разработке систем вспомогательного кровообращения (ВК), обеспечивающих сохранение собственного сердца. При этом спектр разрабатываемых систем МПК охватывал более широкий контингент больных ТФСН, включая urgentные и хронические формы застойной сердечной недостаточности. Все это стимулировало разработку систем МПК как для временной поддержки кровообращения (восстановительная терапия), так и для длительной, постоянной имплантации насосов.

КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМ МПК ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

Системы МПК используются у трех категорий пациентов [4].

К первой группе относятся пациенты, которых после проведения операции на открытом сердце невозможно отключить от аппарата искусственного кровообращения (ИК) (2–8% пациентов). Длительность такой поддержки составляет от нескольких дней до нескольких недель.

Ко второй группе относятся пациенты с острым поражением сердечной мышцы (инфаркт миокарда, острый миокардит и др.). В этом случае для преодоления периода возникшей критической сердечной недостаточности (СН) необходима временная гемодинамическая поддержка. Вероятность восстановления нормальной деятельности сердца через определенный период времени в сочетании с интенсивной медикаментозной терапией достаточно высока [5].

К третьей группе относятся пациенты с хроническими тяжелыми формами сердечной недостаточности.

Последняя группа предусматривает разные подходы при определении стратегии использования МПК:

- двухэтапная трансплантация сердца (ДТС);
- обратное ремоделирование сердца с восстановлением сократительной способности миокарда;
- имплантация насосов на постоянной основе (DT – destination therapy) пациентам, которым по ряду причин ТС не показана (возраст, сопутствующие заболевания, предшествующая хирургия и др.)

В соответствии с данной классификацией разрабатывались методы и требования к системам для кратковременной МПК (от нескольких дней до месяца – пациенты первой и второй группы, хотя имеются варианты использования кратковременной МПК для внеплановой ТС) и методы и требования длительной МПК – пациенты третьей группы.

В табл. 1 представлены основные методы и средства для кратковременной МПК.

Таблица 1

Методы и средства кратковременной МПК

Наименование метода	Преимущества	Недостатки
Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК)	Простота хирургической операции. Увеличивает коронарный кровоток. Относительно низкая цена ВАБК (65 000 руб.)	Трудность использования при поражении артерий нижних конечностей. Относительно мало изменяет системный кровоток; длительность применения ограничена (до 7–10 дней).
Внутриаортальный левожелудочковый обход (ЛЖО) с помощью осевого насоса Impella	Простота хирургической операции. Увеличивает системный кровоток.	Трудность использования при поражении артерий нижних конечностей; длительность применения ограничена (до 5–7 дней). Относительно высокая цена (100 тыс. руб.)
Экстракорпоральная мембранная оксигенация крови (ЭКМО)	Увеличивает системный кровоток. Может использоваться при дыхательной недостаточности.	Длительность применения ограничена. Относительно высокая цена одноразовой части (100–150 тыс. руб.)
Экстракорпоральный ЛЖО* (Biopump, Rotoflow, Levitronix)	Увеличивает системный кровоток. Длительность использования модели Levitronix до одного месяца.	Относительно высокая цена модели Levitronix (от 150 тыс. до 1,2 млн руб.)

Примечание. * – в табл. не включены ИЖС с пневмоприводом.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ МПК

Двухэтапная трансплантация сердца

Длительная МПК предназначена для применения у больных, находящихся в листе ожидания, состояние которых ухудшается и которым не может быть произведена ТС из-за отсутствия подходящего донорского органа. В этом случае МПК является единственным способом продления жизни. Спектр используемых средств МПК для двухэтапной трансплантации сердца достаточно широк – начиная от имплантации ИС, бивентрикулярного обхода (БВО), левожелудочкового обхода и кончая подключением системы экстракорпоральной мембранной оксигенации. Длительность применения данных технологий зависит от выбранного метода МПК.

В частности, ЛЖО с помощью имплантируемых или паракорпоральных насосов предусматривает длительное подключение систем (от месяца до нескольких лет). Преимуществом таких систем является возможность для пациента покинуть клинику и вести относительно активный образ жизни. Недостаток – относительно высокая стоимость аппаратов.

Соответственно, экстракорпоральные системы искусственных желудочков сердца (ИЖС) или ЛЖО и система ЭКМО подключаются относительно кратковременно (от нескольких суток до одного месяца), и такие пациенты до ТС находятся в реанимационном отделении. Преимущество таких систем в более низкой стоимости.

Применение ИС для ДТС вышло на уровень приблизительно 100 имплантаций в год, что соответствует 3–4% от использования систем длительного ЛЖО [6].

Системы бивентрикулярного обхода (БВО) применяются в 20–30% использования ИС. Перед имплантацией ЛЖО пациенту определяется вероятность развития правожелудочковой недостаточности (ПН). И при высоких рисках ПН производят, как правило, временное подключение системы правожелудочкового обхода (ПЖО) одновременно с имплантацией ЛЖО, что значительно снижает летальность данной группы пациентов [7]. Выбор стратегии кратковременного подключения ПЖО основан на относительно быстрой, в течение 1–2 недель, компенсации ПН и предусматривает последующее удаление ПЖО. Тем не менее работы по длительной постановке БВО развиваются как вариант ИС, при котором восстанавливается собственный миокард.

Восстановление миокарда

При длительном ЛЖО в среднем в 5–10% случаев наблюдается восстановление сократительной способности миокарда (ВССМ) [8]. Е. Birks с соавт. [9] с 2008-го по 2012 г. провели исследование ВССМ у 23 пациентов с дилатационной кардиомиопатией с применением имплантированных систем ЛЖО в сочетании с агрессивной медикаментозной терапией, которая может быть использована на фоне работающего насоса, и соответствующим ежемесячным мониторингом пациентов. После экплантации насосов 60–70% пациентов с использованием данной технологии перешли из NYHA Class IV в NYHA Class I или произошло полное ВССМ. Результаты обратного ремоделирования миокарда подтвердились при длительном наблюдении пациентов после экплантации насосов (до 3–5 лет). Несмотря на успехи, полученные при использовании данной технологии, дальнейшие исследования

этого феномена не проводились. Возможно, это связано с необходимостью больших финансовых ресурсов для реализации данной технологии. Следует отметить, что ВССМ происходит при остро развившихся формах сердечной недостаточности, рефрактерной к инотропной терапии. Кратковременная МПК для таких больных не только обеспечивает эффективную поддержку кровообращения и стабилизирует гемодинамику, но и останавливает развитие необратимой органной недостаточности. Длительность МПК в подобных случаях обычно меньше месяца. При этом применяются самые разнообразные методы кратковременной МПК, представленные в табл. 1.

Имплантация насосов на постоянной основе (DT – destination therapy)

Имплантация систем МПК на постоянной, длительной основе – относительно новое направление в лечении больных, которым по ряду причин отказано в ТС. Данное направление получило свое развитие в связи с повышением надежности и ресурса новых систем длительной МПК. В настоящее время частота использования технологии DT в странах Европы и США сопоставима и имеет тенденцию к повышению. Следует отметить, что примерно 10% пациентам из данной группы была произведена ТС [10]. Основные компоненты длительной имплантируемой МПК, от которых зависит эффективность и надежность работы систем, включают в себя: насос, блок энергоснабжения и управления, входные канюли, сосудистые протезы и чрескожный кабель.

В табл. 2 приведены сравнительные данные основных насосов, применяемых для длитель-

ной МПК – главных элементов, определяющих эксплуатационные характеристики всей системы.

Пульсирующие имплантируемые насосы из-за больших внешних габаритов для имплантации требуют формирования относительно большой полости, что увеличивает площадь контакта чужеродной поверхности с окружающими тканями и повышает вероятность инфекции. Кроме того, вероятность инфекции повышается из-за большого диаметра чрескожного кабеля (6–10 мм) (по статистике 0,9 случая инфекций/пациента в год). Для снижения гидравлических потерь диаметр выходного сосудистого протеза обычно > 20 мм, что приводит к повышенному риску образования в нем тромбов. Непульсирующие насосы для имплантации требуют формирования относительно небольшой полости, и чрескожный кабель большинства таких насосов не превышает в диаметре 3–4 мм (по статистике 0,48 случая/пациента в год) [10]. Статистика InterMACS (Interagency Registry for mechanical assisted circulation Support), основанная на анализе результатов применения МПК в 158 госпиталях США, свидетельствует, что в 2013 г. было имплантировано 2365 систем МПК, из них 96% непульсирующих, 3,5% пульсирующих систем и 0,5% ИС.

Развитие методов МПК осуществляется по пяти основным направлениям.

1. Разработка показаний для проведения терапии с помощью устройств МПК (степень и форма сердечной недостаточности; изолированная или бивентрикулярная СН; зависимость от инотропной терапии; возраст больного; сопутствующие заболевания; история предыдущих операций на сердце и сосудах).

Таблица 2

Основные насосы, применяемые для длительной МПК

Тип насоса	Преимущества	Недостатки
Пульсирующий (пневматический, электромеханический, электромагнитный, электрогидравлический). ИС (CardioWest, AbioCor) ИЖС (IVAD, Heart Mate XVE, T Novacor, Lion Heart и др.)	Формирует физиологический поток. Снижает нагрузку на ЛЖ. Пациенты с пульсирующими насосами показывают лучшее восстановление миокарда, чем с непульсирующим насосом.	Конструктивная сложность. Большие габариты и вес (0,8–1,2 кг). Имплантация ИЖС в брюшную полость. Большое потребление энергии. Низкая надежность и ресурс (0,51 замены устройств/пациента в год). Высокая стоимость системы.
Непульсирующий ИЖС (центростремительный, осевой, диагональный). Heart Ware, Terumo CP, HMIII, HMII, Jarvik 2000, Incor, отечественный осевой насос АВК-1 и др.	Малые габариты и вес (100–250 г). Возможность имплантации пациентам с небольшими размерами тела. Возможность имплантации в грудную полость. Низкое потребление энергии (<12 Вт). Высокая надежность и ресурс (0,06 замены устройств/пациента в год). Относительно невысокая цена (в 1,5 раза меньше, чем пульсирующего насоса).	Меньшая разгрузка ЛЖ. Проблемы с открытием аортального клапана. Проблемы с присасыванием входной канюли. Проблемы с регургитацией при остановке насоса и низких оборотах ротора.

- При разработке новых имплантируемых систем МПК уделяется особое внимание уменьшению объема хирургического вмешательства при имплантации, что подразумевает миниатюризацию систем, возможности проведения процедуры имплантации без искусственного кровообращения,

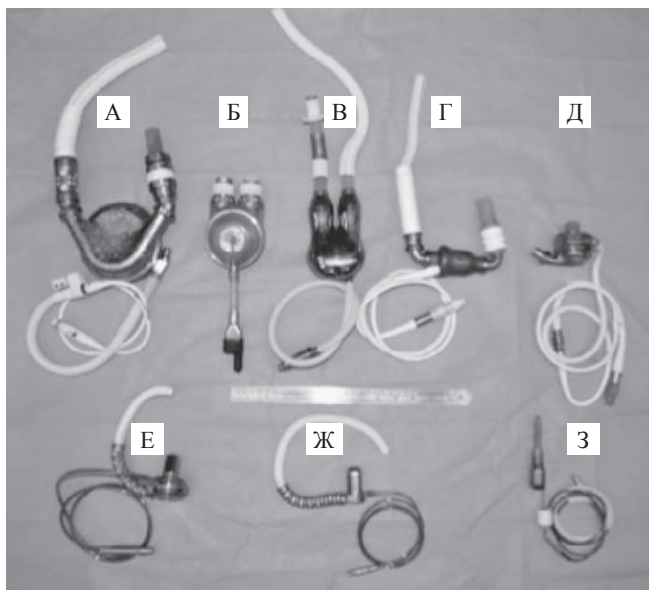


Рис. 4. Прогресс миниатюризации насосов МПК на фирмах Thoratec и Heart Ware (США): А – Heart Mate XVE; Б – Thoratec PVAD; В – Thoratec IVAD; Г – Heart Mate II; Д – Heart Mate III; Е – Heart Ware; Ж – Heart Ware MVAD; З – Heart Ware Longhom

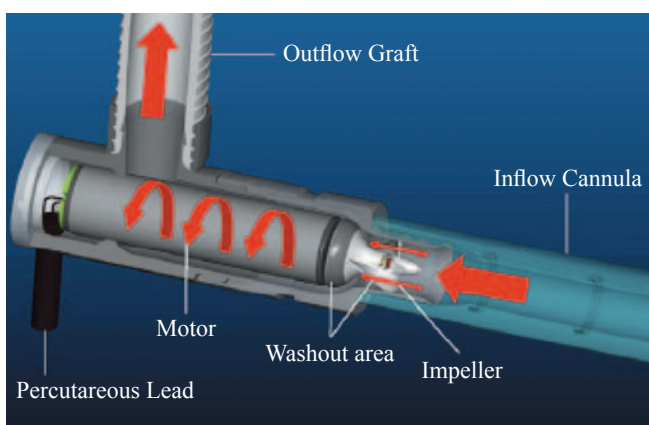


Рис. 5. Миниатюрный осевой насос Synergy Pocket Micro-pump

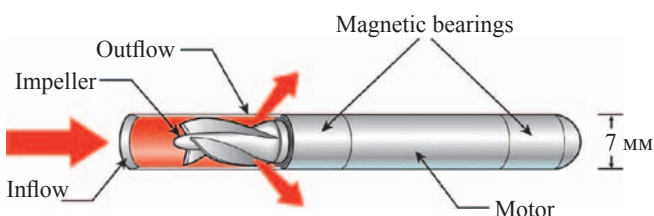


Рис. 6. Схема работы детского насоса PediPump

снижение стоимости аппаратов, а также операционных и постоперационных расходов.

- Разработка совершенных методов *in vitro* и *in vivo* доклинической оценки устройств с разработкой нормативных стандартов.
- Разработка показаний к применению МПК в педиатрической практике.
- Проведение клинических испытаний опытных образцов.

Процесс миниатюризации насосов МПК определяется прежде всего внедрением данной технологии в лечение новорожденных и детей в возрасте до 10 лет. Кроме того, уменьшение габаритов насоса может значительно расширить возможности их имплантации. На рис. 4 в качестве примера приведены этапы миниатюризации насосов непulsирующего потока, разработанных Thoratec и Heart Ware [11].

Получены первые клинические результаты имплантации самого миниатюрного на сегодняшний день осевого насоса Synergy Pocket Micro-pump (рис. 5) с помощью минимально инвазивной хирургии (без стернотомии) [12].

Не менее перспективная разработка миниатюрного насоса PediPump [13] предназначена для двухэтапной трансплантации сердца у детей (рис. 6).

Среди новых технологий МПК в последние годы отмечается повышенный интерес к разработке систем хронической аортальной контрпульсации (АК), которая, как показали экспериментальные и первые клинические исследования [14], при длительной работе нормализует коронарный кровоток у пациентов NYHA Class III и Class IV и способствует восстановлению миокарда. Наиболее интересной системой длительной АК является аппарат C-PULSE [15] – экстрааортальный насос-баллончик, не имеющий прямого контакта с кровью, который может использоваться без какой-либо антикоагулянтной терапии (рис. 7).

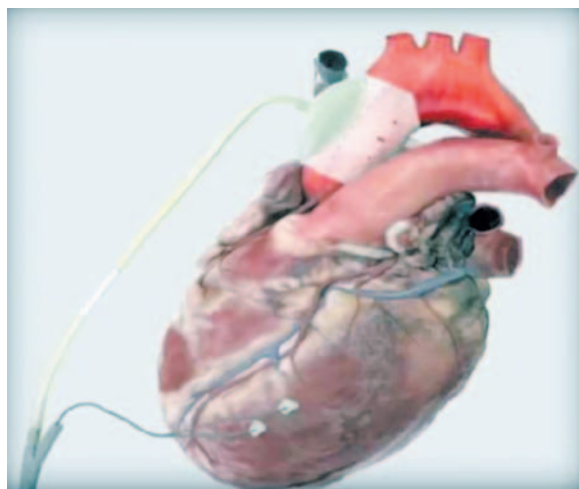


Рис. 7. Система экстрааортальной контрпульсации C-PULSE

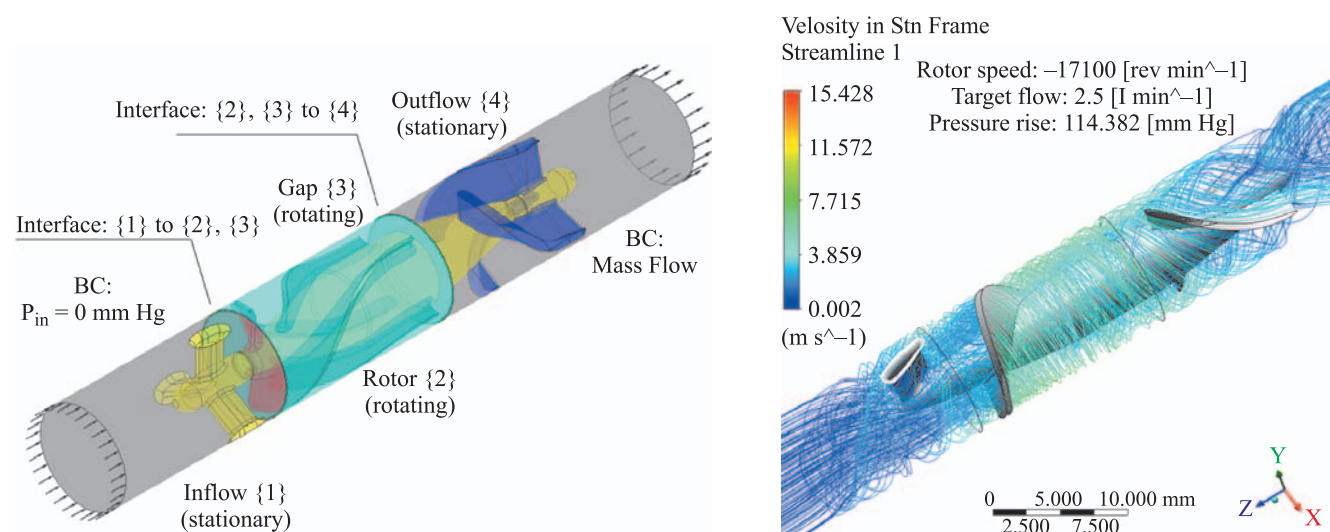


Рис. 8. Моделирование течения крови в каналах осевого насоса АВК-1

МЕТОДЫ ПРОЕКТИРОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМ МПК

При разработке новых систем МПК, как правило, используются следующие основные этапы.

- Математическое моделирование процессов течения крови в каналах сложной геометрии с использованием методов вычислительной гидродинамики (CFD – computational fluid dynamics).
- Физическое моделирование взаимодействия желудочков сердца и вспомогательных насосов на гидродинамических аналогах сердечно-сосудистой системы.
- Эксперименты на биологических моделях.

Примером может служить проектирование отечественных имплантируемых осевых насосов (ОН), выполненное в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» в последние годы [16].

В частности, для оптимизации конструкции насоса с точки зрения минимизации травмы крови и областей стагнации и рециркуляции потока была построена математическая модель течения крови внутри каналов осевого насоса АВК-1 (рис. 8).

Аналогично проводилось моделирование течения крови во вновь разрабатываемом детском осевом насосе. На основе модельных исследований была синтезирована трехмерная конструкция детского насоса (рис. 9) и разработан макет этого насоса (рис. 10).

На этапе физического моделирования проводились исследования на гидродинамическом стенде (рис. 11, 12), имитирующем левый желудочек сердца (ЛЖ), аорту, периферическое сопротивление и вену. Изучали взаимодействие осевого насоса, подключенного по схеме «левый желудочек–аорта», в условиях нормы и модели сердечной недостаточности (рис. 13).

На финальном этапе проведена серия хронических экспериментов на телятах по исследованию



Рис. 9. Трехмерная модель конструкции детского насоса



Рис. 10. Макет детского насоса в сравнении с осевым насосом АВК-1

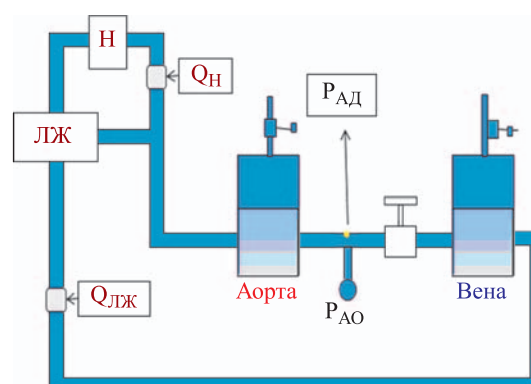


Рис. 11. Схема гидродинамического стенда



Рис. 12. Фотография гидродинамического стенда с системой управления ИЛЖС

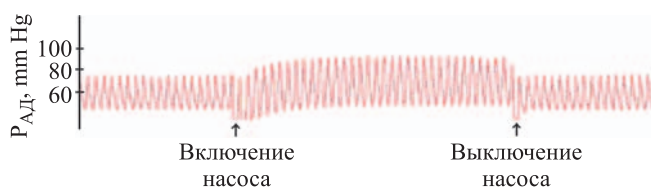


Рис. 13. Динамика артериального давления при моделировании сердечной недостаточности и подключении вспомогательного насоса ($Q_c = 2,8$ (исход) / $3,2$ (после вкл. ОН) ОН = $4,2$ л/мин, $Q_{\text{общ}} = 7$ л/мин)



Рис. 14. Теленок с паракорпоральным подключением осевого насоса АВК-1



Рис. 15. Теленок с бивентрикулярным обходом сердца

работы системы МПК на живом объекте. Основная цель данных экспериментов – оценить образование тромбов внутри насоса и подводящих магистралей, а также степень износа подшипниковой пары осевого насоса. В процессе данных экспериментов проводилась модификация отдельных узлов насоса (рабочего колеса, спрямителя потока, подшипниковой пары). В финальной преклинической серии экспериментов было показано надежное функционирование системы и насоса без образования тромбов и без следов износа подшипниковой пары. На рис. 14 приведен один из длительных экспериментов на теленке (114 дней). Успешная апробация системы АВК-1 на экспериментальных животных позволила перейти к испытаниям системы в клинических условиях. Надежная работа системы АВК-1 в течение 90 дней позволила благополучно выполнить ТС вторым этапом пациенту с ДКМП [17].

В настоящее время проводится серия экспериментов по бивентрикулярному обходу сердца для лечения больных с бивентрикулярной сердечной недостаточностью. При этом для реализации данной программы выбрана схема: ОЛЖ с имплантацией одного насоса в грудную полость теленка и паракорпоральным подключением другого насоса по схеме «правый желудочек–легочная артерия». На фотографии приведен один из последних экспериментов данной серии (рис. 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПК становится признанной технологией лечения больных с ТФСН, которым по ряду причин отказано в трансплантации сердца. Использование данной технологии призвано улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Всесторонняя оценка перспективных технологий МПК должна основываться на детальном анализе эффективности, безопасности и экономической доступности. Основное направление развития систем МПК предусматривает их широкое клиническое использование, уменьшение объема хирургического вмешательства, увеличение экономической эффективности, и в конечном итоге, принятие устройств МПК в стандартный набор методов лечения больных ТФСН.

Наша страна утратила передовые позиции, достигнутые на начальном этапе разработки систем МПК в 70–80-е гг. Однако последние успешные исследования и разработки имплантируемых осевых насосов позволяют надеяться на то, что отечественные системы МПК обеспечат независимость нашей страны от импортной продукции и дадут возможность сделать высокотехнологичную медицинскую помощь более доступной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Anderson DW. Blood pump: the technologies and markets in transformation. *Artif. Organs*. 2001; 25: 406–441.
2. <http://www.dhzb.ru/statistika.htm>.
3. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatient with heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1861–1866.
4. Pennington DG. Mechanical circulation support for acute heart failure. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001; 71: S59–S59.
5. Spencer FC, Eiseman B, Trinkle JK. Assisted circulation for cardiac failure following intra-cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965; 49: 56–73.
6. Kirklin K, Naftel D, Kormos R, Stevenson LW, Paganini FD, Miller MA et al. The Fourth INTERMACS annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (2): 117–126.
7. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanesse KA, Flannery M, Oz MC, Naka Y. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73: 745–750.
8. Dipla K, Mattiello J, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Myocyte Recovery After Mechanical Circulatory Support in Humans With End-Stage Heart Failure. *Circulation*. 1998; 97: 2316–2322.
9. Lenneman AJ, Birks EJ. Treatment Strategies for Myocardial Recovery in Heart. *Failure Curr Treat Options Cardio Med*. 2014; 287: 1–9.
10. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Paganini, Miller MA, Baldwin JB, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32: 141–156.
11. Giridharan GA, Lee TJ, Ising M, Soddeski MA, Koenig SC, Gray LA, Slaughter MS. Miniaturization of Mechanical circulatory support systems. *Artif Organs*. 2012; 36: 731–758.
12. Klotz S, Meyns B, Simon A, Wittwer T, Rahmanian P, Schlensak C et al. Partial Mechanical Long-Term Support with the CircuLite® Synergy® Pump as Bridge-to-Transplant in Congestive Heart Failure. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 58, Suppl. 2: S173–S178.
13. Duncan BW, Dudzinski DT, Gu L, Mielke N, Noecker AM, Kopschak MW et al. PediPump: Development Status of a New Pediatric Ventricular Assist Device: Update II. *ASAIO J*. 2006; 52: 581–587.
14. Hayward CS, Peters WS, Merry AF. Chronic extra-aortic balloon counterpulsation: first-in-human pilot study in end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 1427–1432.
15. Slales VL, McCarthy PM. Understanding the C-pulse device and its potential to treat heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010; 7: 27–34.
16. Иткин ГП, Шемакин СЮ, Шохина ЕГ, Бурцев ВИ, Аврамов ПБ, Волкова ЕА и др. Результаты экспериментальных исследований на телятах первого отечественного имплантируемого осевого насоса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 3: 49–58. Itkin GP, Shemakin SYu, Shokhina EG, Burtsev VI, Avramov PV, Volkova EA et al. Rezul'taty eksperimental'nykh issledovaniĭ na telyatakh pervogo otechestvennogo implantiruemogo oseвого nasosa. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 3: 49–58.
17. Гоме СБ, Иткин ГП, Шемакин СЮ, Саитгареев РШ, Попцов ВН, Захаревич ВМ и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 3: 92–101. Gautier SV, Itkin GP, Shemakin SYu, Saitgareev RSh, Poptsov VN, Zakharevich VM et al. Pervyi opyt klinicheskogo primeneniya otechestvennogo apparata vspomogatel'nogo krovoobrashcheniya na baze implantiruemogo oseвого nasosa dlya dvukhetapnoi transplantatsii serdtsa. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 3: 92–101.

Статья поступила в редакцию 30.06.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-85-92

КОНВЕКТИВНЫЕ МЕТОДИКИ В ПРАКТИКЕ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА ФНЦ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

Строков А.Г., Поз Я.Л., Копылова Ю.В., Крышин К.Н., Терехов В.А., Гаврилин В.А., Басиладзе И.В., Кутузова А.В.

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Описан опыт внедрения в практику программного гемодиализа конвективных методов с 80-х годов прошлого столетия по настоящее время. **Цель:** оценить влияние конвективного переноса, прежде всего в рамках гемодиализа «онлайн», на результаты заместительной терапии. **Методы и результаты.** Применены различные конвективные методики: гемодиализация с использованием коммерческого замещающего раствора, парные фильтрация-диализ, безацетатная биофильтрация, оригинальные гибридные методики, гемодиализация «онлайн». Основной тенденцией при этом было увеличение объема замещения за процедуру. При наблюдении в длительной перспективе после перевода со стандартного гемодиализа при использовании конвективных методик отмечалось увеличение эффективности лечения по индексу Kt/V, снижение фосфатемии, повышение концентрации альбумина, уменьшение уровня С-реактивного белка и потребности в эритропоэз-стимулирующих препаратах, повышение качества жизни и снижение выраженности интрадиализной симптоматики. В течение последних 6 лет гемодиализация «онлайн» стала стандартом диализного лечения в нашем учреждении. **Заключение.** Несомненные преимущества конвективных методик и доступность практически неограниченного объема замещающей жидкости, характеризующая гемодиализацию «онлайн», делают этот метод «золотым» стандартом диализной терапии.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, конвективные методики, гемодиализация.

CONVECTIVE METHODS IN CLINICAL PRACTICE OF V.I. SHUMAKOV FEDERAL RESEARCH CENTER OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS: PAST AND PRESENT

Strokov A.G., Poz Y.L., Kopylova Y.V., Kryshin K.N., Terekhov V.A., Gavrilin V.A., Basiladze I.V., Kutuzova A.V.

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The experience of the introduction of convective methods since the eighties of the 20th century is described. **Aim:** to evaluate the influence of convective transport supplementation on renal replacement therapy results. **Methods and results.** The number of convective procedures was applied: hemodiafiltration with commercial substituted fluid, paired filtration dialysis, acetate-free biofiltration, original hybrid methods, online hemodiafiltration. The main trend was the magnification of substituted volume. In the long run after switching from conventional dialysis to convective therapy the increase of Kt/V, the decline of phosphate, the rise of serum albumin, the decrease of CRP level and ESA consumption, QOL improvement and the drop in severity of intradialysis complications were observed. Over last six years online hemodiafiltration has become the standard of dialysis therapy in our Center. **Conclusion.** The undoubted advantages of convective modalities and accessibility of online hemodiafiltration make these methods the gold standard of dialysis therapy.

Key words: ESRD, hemodialysis, convective methods, hemodiafiltration.

ВВЕДЕНИЕ

Более полувека прошло с момента внедрения в клиническую практику программного гемодиализа, ставшего основным методом лечения больных с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии. За прошедшее время благодаря постоянному совершенствованию диализной техники, внедрению новых методик лечения и современных лекарственных средств значительно возросли сроки и качество жизни диализных пациентов. Тем не менее даже на современном этапе результаты, получаемые при замещении функций почек программным гемодиализом, нельзя считать удовлетворительными. Это относится и к отдельно взятой процедуре, где не решены окончательно многие проблемы, в частности поддержание стабильной гемодинамики, особенно у пациентов с дискредитированной сердечно-сосудистой системой, и к диализной программе в целом, результаты которой омрачены большим числом таких тяжелых осложнений, как костно-минеральные нарушения, поражение сердечно-сосудистой системы, высокими показателями заболеваемости и смертности [1].

Все это предопределило необходимость внедрения в клиническую практику более эффективных, в сравнении со стандартным диализом, конвективных или фильтрационных методов экстракорпоральной обработки крови. Термин «конвекция» происходит от латинского «convehere», что означает совместное движение (перенос), в данном случае имеется в виду совместное движение растворителя (воды) и растворенных веществ через мембрану под действием гидростатического давления. Именно «волокущий» эффект растворителя позволяет при использовании конвективных методов добиться значительно более полного удаления средне- и высокомолекулярных веществ в отличие от диализа, в ходе которого перемещение растворенных молекул сквозь мембрану происходит за счет диффузии, вы-

сокие показатели которой характерны для небольших молекул, отличающихся высокой скоростью активного перемещения.

С технической точки зрения основным фактором, предопределившим возможность использования конвективных технологий, стали разработка и внедрение в практику диализных мембран, отличавшихся большей проницаемостью как для воды, так и для высокомолекулярных соединений в сравнении с целлюлозными мембранами, применявшимися на заре развития диализных технологий. Такие высокопроницаемые мембраны, выполненные, как правило, из синтетических материалов – полисульфона, полиамида, полиакрилонитрила и других, – являются довольно точной искусственной моделью гломерулярного фильтра. Они отличаются высокими коэффициентами просеивания для веществ с большой молекулярной массой; так, коэффициент просеивания для бета2-микроглобулина (11 800 Да) составляет не менее 0,6–0,7. По этим показателям современные мембраны все больше приближаются к клубочковому фильтру естественной почки человека.

Поэтому возможность в ходе сеанса лечения помимо стандартного для диализа диффузионного трансмембранного переноса веществ обеспечить еще и перенос конвективный, количественно сопоставимый с нормальной скоростью клубочковой фильтрации, представляется весьма заманчивой и с теоретической точки зрения перспективной для улучшения результатов заместительной терапии.

Пожалуй, основной проблемой, которую приходится решать при внедрении конвективных методов, является потребность в использовании больших объемов стерильных апиrogenных замещающих жидкостей, вводящихся внутривенно в количествах, соответствующих объему конвективного переноса – фильтрации (до 100 литров в неделю). В первых клинических опытах исполь-

Строков Александр Григорьевич – д. м. н., зав. отделением гемодиализа отдела клинической трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Поз Яков Львович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра. *Копылова Юлия Валерьевна* – к. м. н., врач-нефролог отделения гемодиализа отдела клинической трансплантологии того же центра. *Крышин Константин Николаевич* – врач-нефролог того же отделения. *Терехов Виталий Анатольевич* – врач-нефролог того же отделения. *Гаврилин Владимир Анатольевич* – врач-нефролог того же отделения. *Басиладзе Инга Валериановна* – к. м. н., врач-нефролог того же отделения. *Кутузова Анна Владимировна* – врач-нефролог того же отделения.

Для корреспонденции: Строков Александр Григорьевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 190-14-75. E-mail: transpl_dialysis@mail.ru.

Strokov Alexander Grigorievich – head of hemodialysis unit, clinical transplantology department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Poz Yakov Lvovich* – leading research fellow, clinical transplantology department at the same center. *Kopylova Yulia Valerievna* – nephrologist, hemodialysis unit, clinical transplantology department at the same center. *Kryshin Konstantin Nikolaevich* – nephrologist at the same division. *Terekhov Vitaliy Anatolyevich* – nephrologist at the same division. *Gavrilin Vladimir Anatolyevich* – nephrologist at the same division. *Basiladze Inga Valerianovna* – nephrologist at the same division. *Kutuzova Anna Vladimirovna* – nephrologist at the same division.

For correspondence: Strokov Alexander Grigorievich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 7 (499) 190-14-75. E-mail: transpl_dialysis@mail.ru.

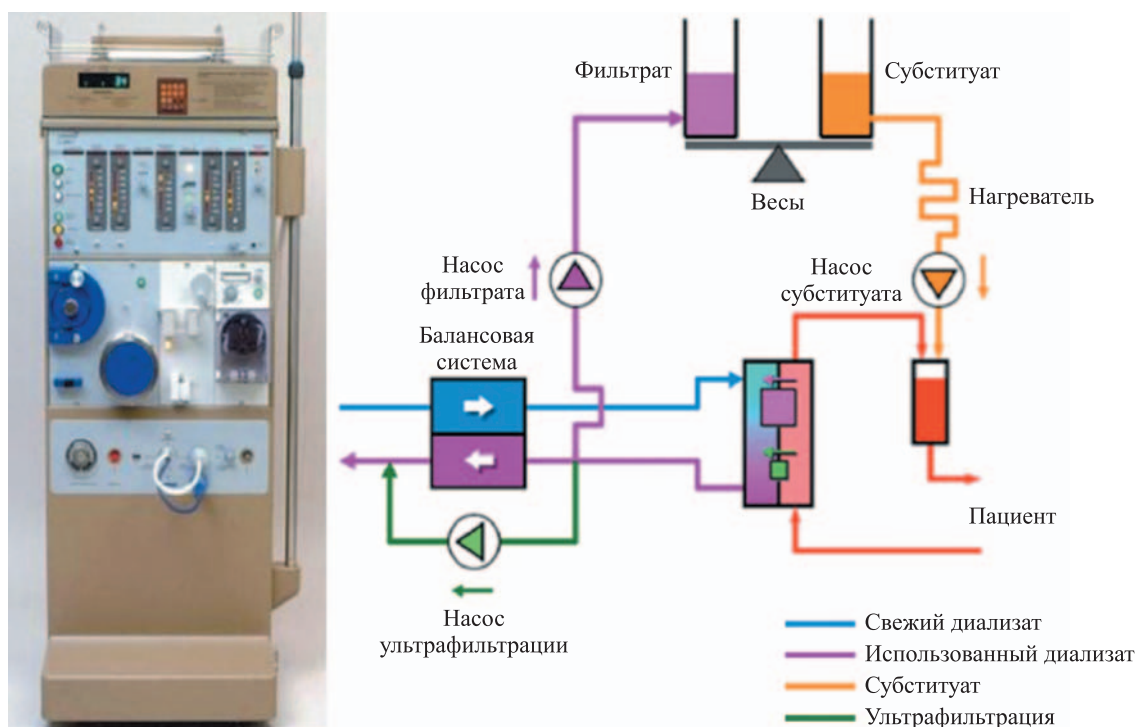


Рис. 1. Внешний вид и схема функционирования первой коммерческой системы для гемодиализа

зовались жидкости, приготовленные в местных больничных аптеках и расфасованные в литровые бутылки. Это значительно повышало трудоемкость процедур и опасность бактериального загрязнения. Позднее в некоторых клиниках были внедрены системы для производства замещающих жидкостей; началось их промышленное производство. Это, однако, не сняло таких проблем, как необходимость перемещения и хранения колоссальных количеств жидкости, использования стерильных емкостей, как правило – 4–5-литровых пакетов. Кроме того, применение заранее приготовленных замещающих растворов требует использования довольно сложных балансовых систем, как правило гравиметрических, отличающихся известной капризностью в работе.

КОНВЕКТИВНЫЕ МЕТОДИКИ

Гемодиофильтрация с использованием фабричного субституата

Именно эти перечисленные выше недостатки ограничивали использование первой коммерческой системы для гемодиофильтрации (ГДФ), представлявшей собой аппарат для диализа «Fresenius» 2008, оснащенный автоматической системой баланса «Sartorius» (рис. 1). И именно такая система была первой при внедрении конвективных технологий в практику программного гемодиализа НИИ трансплантологии и искусственных органов в 1987 г. Диализный аппарат, использованный в

системе, не имел бикарбонатного блока и позволял проводить только ацетатный диализ, что неблагоприятно сказывалось на течении процедуры, нередко осложнявшейся артериальной гипотензией. В качестве замещающего раствора использовалась фабричная жидкость на основе лактатного буфера – до 4 пакетов по 4,5 литра. Система баланса представляла собой весы, на которых крепились пакеты с замещающим раствором и устанавливалась канистра, в которую поступал фильтрат, полученный в ходе процедуры. Баланс вводимого и выводимого объемов обеспечивался постоянством суммарной массы жидкостей, расположенных на весах. Линия введения замещающей жидкости – субституата была оснащена нагревателем. Столь сложная система характеризовалась высокой трудоемкостью подготовки к процедуре. Однако основной проблемой являлась высокая стоимость замещающей жидкости и дополнительных магистралей, по цене в разы превосходящих весь набор расходного материала, необходимого для стандартного гемодиализа. Все эти обстоятельства ограничивали применение ГДФ единичными случаями, что не позволило накопить сколь-либо значимого клинического опыта.

Парные фильтрация-диализ

Другой системой, в которой использовалась коммерческая замещающая жидкость, была система «paired dialysis-filtration» – парные фильтрация-диализ. Еще Henderson в своих первых экспери-

ментах использовал последовательно соединенные гемофильтр и диализатор, правда, его интересовали в основном теоретические аспекты локального масс-переноса [2]. В клинику подобная процедура была внедрена в 1983 году Ghezzi с соавт. [3]. Система представляет собой последовательно соединенные полисульфоновый гемофильтр с небольшой ($0,4 \text{ м}^2$) поверхностью и диализатор с целлюлозной мембраной. Практически вся необходимая ультрафильтрация осуществляется в гемофилтре, замещающая жидкость вводится перед диализатором, объем замещения – около 9 литров. Авторы отмечают следующие преимущества своего метода: разнесение в пространстве фильтрации и диффузии в определенной степени повышает эффективность каждого процесса; отсутствие ультрафильтрации в диализаторе препятствует обратной фильтрации. По нашему мнению, преимуществом такого метода являлась возможность проводить замещение обычным физиологическим раствором с последующей эквilibрацией электролитного состава в диализаторе, что авторы и делали в начале своих исследований; однако фабричные наборы для парной фильтрации-диализа, выпускавшиеся фирмой «Bellco», включали в себя пакеты с замещающим раствором, идентичным таковому для обычной гемофильтрации и даже содержащим лактат в качестве буфера. Одним из преимуществ данной методики стала также возможность определения концентрации различных веществ, например, электролитов, мочевины в фильтрате без забора проб крови, что с теоретической точки зрения ценно для мониторинга и создания систем с обратной связью. Опыт применения системы парных фильтрации-диализа в нашем учреждении невелик, что также было связано с дороговизной наборов для этой процедуры. На постоянной основе она применялась всего у двух пациентов при подготовке к трансплантации почки [4].

Безацетатная биофильтрация

В определенной степени решением проблемы дороговизны замещающей жидкости явилась безацетатная биофильтрация. Еще в 1980 году Van Stone и Mitchell проводили диализы с использованием диализата, не содержащего буфера, а коррекции кислотно-щелочного состояния добивались путем введения в кровь, покидающую диализатор, 5% раствора бикарбоната натрия [5]. В 1984 году Zucchelli предложил в ходе ацетатного диализа вводить постдилюционно 3 литра раствора бикарбоната натрия и хлорида натрия. Одной из посылок авторов было увеличение конвективного переноса [6]. Окончательно метод был сформулирован Bene с соавт. в 1985 году [7]. В их варианте безацетатная

биофильтрация представляла собой гемодиализацию с использованием безбуферного диализата и замещением изотоничным (1,35%) раствором бикарбоната натрия. Количество раствора, вводимого за одну процедуру, зависит от параметров пациента (веса, концентрации бикарбоната в плазме) и процедуры (длительности и реального клиренса бикарбоната). Обычно объем замещения колеблется в пределах 5–8 литров за процедуру. Помимо чисто клинических (хорошая переносимость процедуры, адекватная коррекция ацидоза и др.) методика отличается и чисто техническими преимуществами, так как использование безбуферного концентрата, не склонного к преципитации солей жесткости и простого в приготовлении, значительно упрощает подготовку к процедуре, ее проведение и обслуживание аппарата. Основной проблемой при проведении безацетатной биофильтрации является приготовление больших количеств стерильного раствора бикарбоната натрия. В нашей клинике эта проблема решалась путем приготовления субституата непосредственно в ходе процедуры фильтрацией через высокопроницаемый диализатор, оснащенный полисульфоновой мембраной (рис. 2) [8]. Размешивание бикарбоната натрия в необходимой концентрации (1,35%) не представляло труда и производилось вручную в 10-литровых канистрах непосредственно перед лечением. Поскольку высокопоточный стерилизующий диализатор не ограничивал нас в объеме фильтрата, процедура, как видно из схемы, проводилась одновременно двум больным, что позволяло при двусменном режиме работы расходовать 1 стерилизующий диализатор на 4 больных. При наблюдении 8 пациентов в течение полугода после перевода на лечение безацетатной биофильтрацией отмечалось повышение индекса очищения Kt/V с $1,17 \pm 0,06$ до $1,32 \pm 0,07$ ($p < 0,001$); повышение додиализного уровня бикарбоната с $20,5 \pm 1,3$ до $22,4 \pm 2,1$ (ммоль/л) ($p < 0,05$); повышение уровня

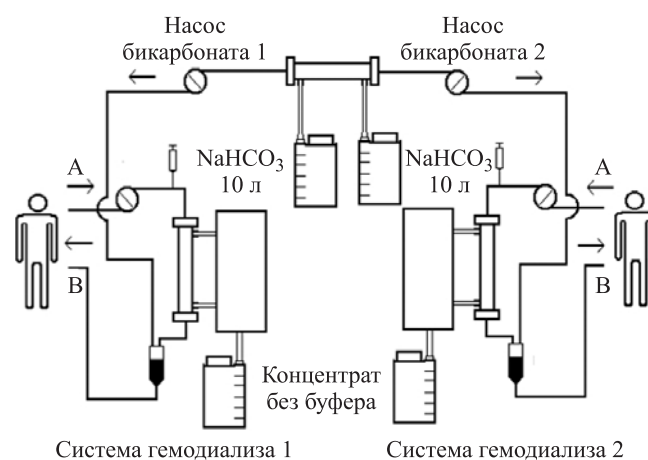


Рис. 2. Оригинальная схема проведения безацетатной биофильтрации двум пациентам

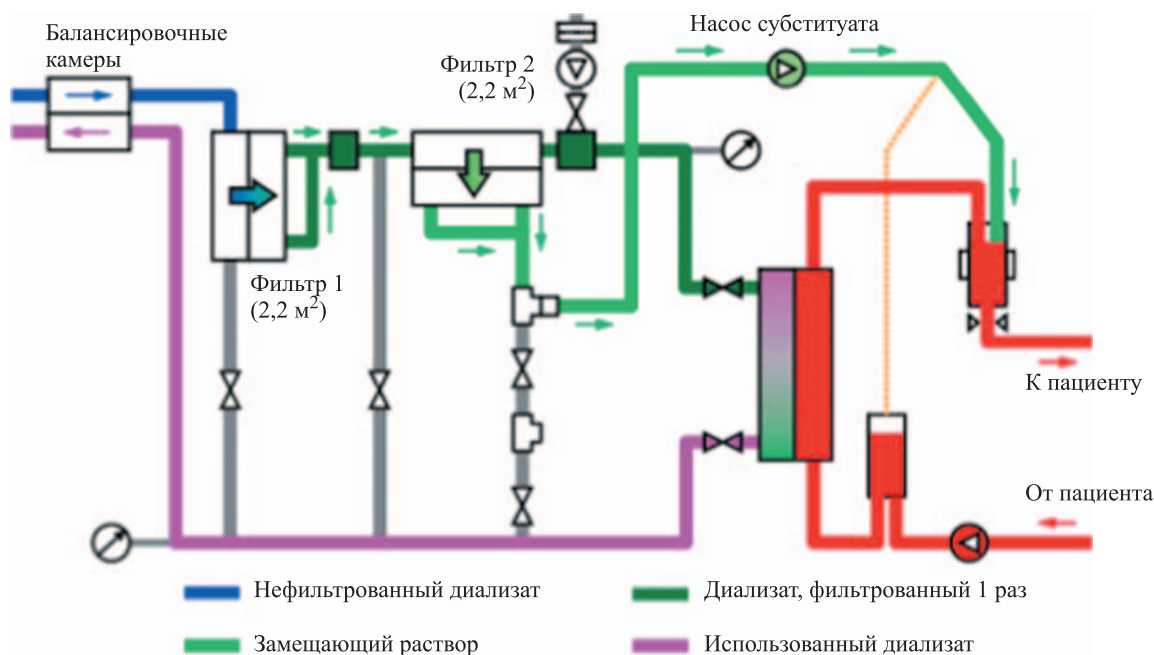


Рис. 3. Принципиальная схема приготовления замещающего раствора из диализата

альбумина с $3,92 \pm 0,18$ до $4,07 \pm 0,12$ (г/дл) ($p < 0,05$); двукратное снижение частоты интрадиализной гипотензии и повышение качества жизни (по данным опросника SF-36) в сравнении со стандартным гемодиализом. Тем не менее невысокие скорости замещения, в среднем составлявшие $1,96 \pm 0,12$ л/ч, ограничивали использование конвективного трансмембранного переноса, и соответственно, эффективность процедуры.

Гемодиафильтрация «онлайн»

Становилось понятным, что более широкое внедрение конвективных методик, и в частности ГДФ, возможно лишь с использованием диализирующей жидкости в качестве субституата – так называемой методики приготовления замещающего раствора «online». Подобная методика, основанная на двухступенчатой фильтрации диализирующей жидкости через специальные фильтры диализата, по своему устройству практически идентичные высокопоточным диализаторам, была описана в 1977 году (рис. 3) [9]. Непременным условием клинического применения данной методики являлось использование бикарбонатной диализирующей жидкости, поэтому в практике нашего учреждения подобные процедуры стали возможными лишь в конце 80-х годов, после оснащения отделения аппаратами, позволяющими проводить бикарбонатный гемодиализ. В частности, было описано применение гемодиафильтрации «online» (о-ГДФ) на аппаратах без волюметрического контроля ультрафильтрации [10]. Проводились также процедуры с последовательно соединенными высокопоточ-

ными диализаторами, в ходе которых диализирующая жидкость в первом диализаторе проникала через мембрану в кровоток, а во втором – фильтровалась, увлекая с собой растворенные вещества (рис. 4). При полном перекрытии линии диализата между диализаторами клиренс веществ с высоким коэффициентом просеивания, близким к единице, таких, как мочевина и креатинин, целиком определялся величиной потока диализата, что и было подтверждено данными лабораторного измерения концентраций на входе и выходе системы экстракорпорального кровотока.

Сделать ГДФ рутинным методом лечения, регулярно применявшимся в клинической практике нашего учреждения, позволили следующие обстоятельства: полный переход на бикарбонатный диализ; оснащение всех аппаратов для гемодиализа фильтрами диализата, инкорпорированными в гидравлическую систему и рассчитанными на проведение до 100 сеансов лечения со стандартной дезин-

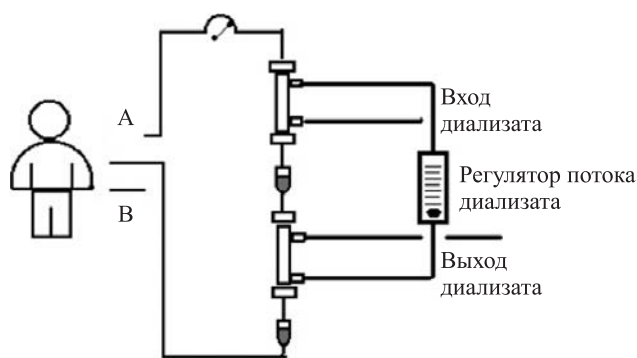


Рис. 4. Схема проведения гемофильтрации при помощи двух последовательно соединенных диализаторов

фекцией (химической и/или термической) между процедурами; применение методики многократного использования диализаторов [11], что позволяло десятки раз использовать диализаторы, применявшиеся в качестве второй ступени фильтрации. При этом для проведения о-ГДФ использовались диализные аппараты с блоком одноигольного диализа, роликовый насос которого служил для введения замещающей жидкости. ГДФ применялась для скорейшей подготовки к трансплантации диализных пациентов, поступающих в центр с выраженными осложнениями почечной недостаточности, при вводе в диализную программу больных, несвоевременно направленных на заместительную терапию, при явных проявлениях нарушения статуса питания, у пациентов с сахарным диабетом, уремической полинейропатией, то есть в тех случаях, когда требовалась интенсификация программного диализа, обусловленная конкретными клиническими соображениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ «ОНЛАЙН»

В 2007 г. оснащение отделения гемодиализа аппаратурой, предназначенной для о-ГДФ и не требующей использования кустарных методик, позволило сделать данную модальность стандартом диализной терапии. С этого времени обычный гемодиализ в нашем учреждении не практикуется.

Мы изучили, как перевод на лечение о-ГДФ влияет на клинико-лабораторные показатели, переносимость процедуры и качество жизни пациентов. В исследовании приняли участие 24 пациента – 13 женщин и 9 мужчин – в возрасте от 28 до 72 (в среднем – 42,6) лет, находящихся на лечении программным гемодиализом в течение не менее 39 месяцев. Данная группа пациентов была переведена с бикарбонатного гемодиализа на о-ГДФ одномоментно, после инсталляции новой диализной аппаратуры. Кроме того, в анализ были включены данные 19 пациентов (9 женщин и 10 мужчин в возрасте от 19 до 52 лет), поступивших в центр для подготовки к трансплантации почки, у которых срок лечения после перевода на о-ГДФ составил не менее 6 месяцев. В нашем наблюдении средний показатель объема замещения за 4-часовую процедуру составил $18,2 \pm 3,1$ л. При использовании о-ГДФ было отмечено достоверное увеличение показателя Kt/V с $1,24 \pm 0,03$ до $1,28 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Кроме того, при анализе лабораторных показателей было отмечено достоверное снижение уровня фосфатемии с $2,16 \pm 0,38$ до $1,92 \pm 0,41$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рис. 5). Снижение фосфатемии можно объяснить привлечением конвективного компонента очищения, поскольку существенных изменений кислотно-

основного состояния при использовании о-ГДФ не отмечалось, средний показатель бикарбоната плазмы после процедуры составил $21,6 \pm 1,7$ в сравнении с $21,4 \pm 1,2$ для гемодиализа (NS). Снижение уровня фосфатемии не может быть связано и со снижением потребления белка пациентами, так как за время наблюдения отмечалось достоверное увеличение концентрации альбумина – с $3,86 \pm 0,21$ до $4,02 \pm 0,25$ г/дл ($p < 0,05$).

Рост концентрации альбумина в сыворотке можно расценивать как проявление улучшения статуса питания пациентов. В определенной степени это может объясняться снижением выраженности проявлений хронического воспаления, которое отмечалось после перевода пациентов на лечение о-ГДФ. Как видно из рис. 6, концентрация С-реактивного белка снизилась при этом с $9,7 \pm 4,2$ до $7,4 \pm 3,7$ мг/л ($p < 0,05$). Очевидно, что и снижение потребности в эритропоэз-стимулирующих препаратах также может быть объяснено уменьшением проявлений системного хронического воспа-

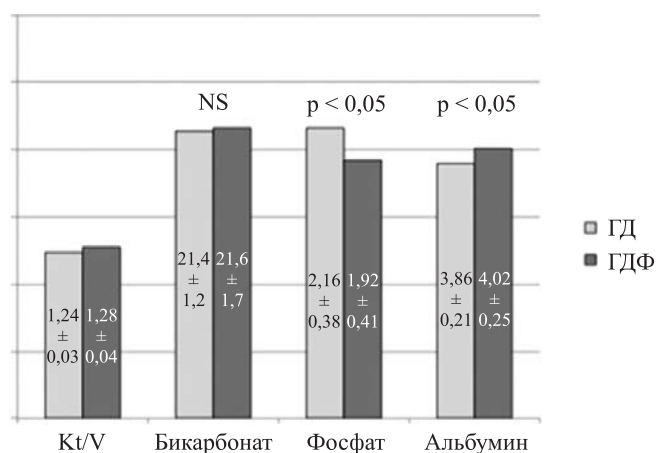


Рис. 5. Эффективность процедуры и основные лабораторные показатели при лечении гемодиализом и гемодиализацией

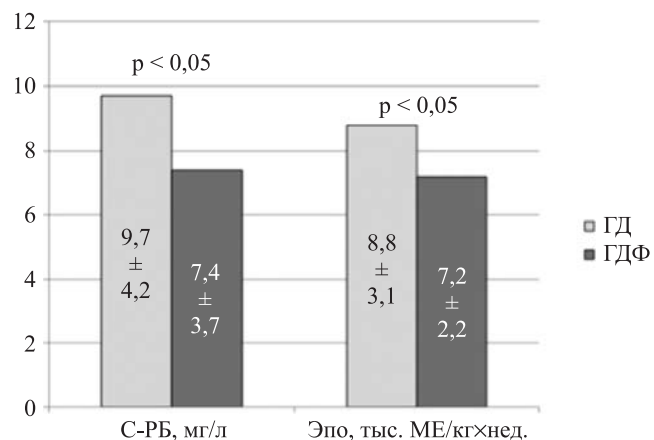


Рис. 6. Концентрация С-реактивного белка и потребность в эритропоэзине у пациентов при лечении гемодиализом и гемодиализацией

ления. У наших пациентов средние дозы рекомбинантного человеческого эритропоэтина снизились после перевода на лечение гемодиализацией с $8,8 \pm 3,1$ до $7,2 \pm 2,2$ (тысяч МЕ на килограмм массы тела) ($p < 0,05$). При этом средний уровень гемоглобина в наблюдаемой группе пациентов не изменился и составил $109,4 \pm 15,6$ г/л в сравнении со $105,2 \pm 12,7$ г/л при лечении бикарбонатным гемодиализом (NS).

При лечении о-ГДФ отмечалось снижение частоты и выраженности интра- и междиализной симптоматики. Так, частота интрадиализной гипотензии снизилась непосредственно после перевода пациентов на о-ГДФ и составила 11,8% в сравнении с 17,8% ($p < 0,05$). Столь же значимо было и снижение частоты мышечных судорог во время сеанса лечения: с 8,5 до 5,3% ($p < 0,05$). В междиализные промежутки отмечалось снижение жалоб на слабость (с 13,2 до 8,3%; $p < 0,05$) и плохой аппетит (с 9,8 до 4,6%; $p < 0,05$). При оценке качества жизни, по данным опросника SF-36, отмечалось достоверное улучшение показателей физической активности, социального и эмоционального функционирования.

К сожалению, у нас не было возможности оценить конечные показатели качества лечения, такие как заболеваемость и смертность. Тем не менее весь многолетний опыт свидетельствует, что применение конвективных методик позволяет повысить эффективность лечения, улучшить переносимость процедур, оптимизировать лабораторные показатели, характеризующие выраженность осложнений уремии, повысить качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, привлечение конвективного компонента является одним из наиболее значимых факторов повышения адекватности программного гемодиализного лечения. При этом оптимальной методикой является гемодиализация «онлайн», характеризующаяся доступностью практически неограниченных количеств замещающей жидкости. В ряде недавних рандомизированных многоцентровых исследований достоверно показано улучшение выживаемости пациентов, лечавшихся с применением этой методики, в сравнении со стандартным гемодиализом [12, 13]. Критичным показателем, определяющим результаты лечения, в этих исследованиях явился объем замещения за процедуру. Это, с одной стороны, лишний раз доказывает значимость конвективного переноса, а с другой – требует разработки и внедрения устройств и методов, позволяющих оптимизировать этот показатель. Бесспорные преимущества о-ГДФ предполагают применение

этой методики не в связи с конкретными клиническими показаниями, но в качестве «золотого» стандарта диализной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lameire N, VanBiesen W, Vanholder R. Did 20 years of technological innovations in hemodialysis contribute to better patient outcomes? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (Suppl 1): S30–40. DOI: 10.2215/CJN.04000609, PMID: 19996003.
2. Henderson LW, Beans E. Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int*. 1978; 14:522–525, PMID: 750697.
3. Ghezzi PM, Frigato G, Fantini GF. Theoretical model and first clinical results of the paired filtration dialysis (PFD). *Life Support System*. 1983; 1 (suppl 1): 271–274, PMID: 6336427.
4. Kotov MV, Baeva LB, Strokov AG. Paired filtration-dialysis, acetate free biofiltration, bicarbonate dialysis for treatment patients after kidney transplantation. XXXIV Congress of ERA-EDTA. Geneva, 1997; 148.
5. VanStone JC, Mitchell A. Hemodialysis with base-free dialysate. *Proc Dialysis Transplant Forum*. 1980; 10: 268–271, PMID: 6287452.
6. Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G, Degli Esposti E, Sturani A, Capecchi V. Biofiltration in uremia: preliminary observations. *Blood Purif*. 1984; 2: 187–195, DOI: 10.1159/000169333.
7. Bene B, Bernard M, Perrone B, Simon P. Simultaneous dialysis and filtration with buffer-free dialysate. *Blood Purif*. 1985; 2: 217–222.
8. Котов МВ, Строчков АГ, Поз ЯЛ, Баева ЛБ, Фролов АН. Схема одновременного проведения безацетатной биофильтрации двум пациентам. *Медицинская техника*. 1998; 3: 33–34. Kotov MV, Strokov AG, Poz YL, Baeva LB, Frolov AN. Skhema odnovenennogo provedeniya bezatsetatnoy biofil'tratsii dvum patsientam. *Meditsinskaya tekhnika*. 1998; 3: 33–34.
9. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif Organs*. 1978; 2: 150–153, DOI: 10.1111/j.1525-1594.1978.tb03444.x.
10. Строчков АГ, Поз ЯЛ, Котов МВ. Гемодиализация с приготовлением замещающего раствора с помощью диализного аппарата без волнометрического контроля ультрафильтрации. *Медицинская техника*. 1990; 4: 33–34. Strokov AG, Poz YL, Kotov MV. Gemodiafil'tratsiya s prigotovleniem zameshchayushchego rastvora s pomoshch'yu dializnogo apparata bez volyumentricheskogo kontrolya ul'trafil'tratsii. *Meditsinskaya tekhnika*. 1990; 4: 33–34.
11. Строчков АГ, Поз ЯЛ, Баева ЛБ, Левицкий ЭР, Анненков АЕ, Рудько ИА, Кубатиев АА. Об опыте многократного использования диализаторов. *Терапевтический архив*. 1994; 6: 60–65. Strokov AG, Poz YL, Baeva LB, Levitskiy ER, Annenkov AE, Rud'ko IA, Kubatiev AA. Ob opyte mnogokratnogo

- ispol'zovaniya dializatorov. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1994; 6: 60–65.
12. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH et al. CONTRAST Investigators. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1087–1096. DOI: 10.1681/ASN.2011121140, PMID: 22539829.
13. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J et al. ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24 (3): 487–497. DOI: 10.1681/ASN.2012080875, PMID: 23411788.

Статья поступила в редакцию 31.07.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108

ТЕХНОЛОГИИ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Севастьянов В.И.

Отдел биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В статье представлены основные результаты фундаментальных и прикладных исследований, проводимых сотрудниками отдела биоинженерных технологий и тканевой инженерии ФГБУ ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова в 2010–2014 годы.

Ключевые слова: биоматериалы, биополимерные имплантаты, биоинженерия, регенеративная медицина, тканеинженерные конструкции, клеточно-инженерные конструкции.

TECHNOLOGIES OF TISSUE ENGINEERING AND REGENERATIVE MEDICINE

Sevastianov V.I.

Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The paper presents the main fundamental and applied results obtained by the Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering over the period of 2010–2014.

Key words: biomaterials, biopolymer implants, bioengineering, regenerative medicine, tissue-engineered construct, cell-engineered construct.

ВВЕДЕНИЕ

Регенеративная (восстановительная) медицина – это обобщенный термин для обозначения различных терапевтических и хирургических клеточных технологий (organ regeneration and tissue engineering), направленных на частичную или полную компенсацию функций поврежденных или утраченных органов (тканей) [1–3]. В регенеративной медицине выделяют два основных направления.

Одно из них – регенеративная клеточная (или просто клеточная) терапия связана со стимулированием клеточной / тканевой регенерации (cell-based tissue regeneration) с помощью трансплантации стволовых клеток или их ассоциатов с соматическими клетками [4–6].

Второе направление, которое и является предметом настоящей статьи, заключается в восстановлении целостности и функций тканей и органов с помощью так называемых биоискусственных (тканеинженерных) конструкций (ТИК) (biomaterial-based tissue regeneration), включающих в себя следующие компоненты [7]:

1) клетки, способные формировать функционирующий внеклеточный матрикс;

- 2) подходящий биodeградируемый носитель (матрикс) для трансплантации клеток;
- 3) биоактивные молекулы (цитокины, факторы роста), которые оказывают биостимулирующее действие на клетки поврежденной ткани.

В качестве клеточной компоненты [2–7] используют клетки различных типов и разного происхождения, включая эмбриональные прогениторные клетки (клетки-предшественники), мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК) и дифференцированные (специализированные, тканеспецифические) клетки. Аутологичные или аллогенные дифференцированные клетки получают с помощью биопсии, культивируют *in vitro* и трансплантируют в место повреждения.

Технологии тканевой и регенеративной медицины можно разделить на три группы:

- биостимуляция регенерации тканей пациента с помощью биоактивных материалов;
- клеточная терапия – использование стволовых клеток или сигнальных биомолекул для стимуляции процессов регенерации тканей;
- тканевая инженерия – тканеинженерные конструкции органов и тканей.

В свою очередь, тканеинженерные конструкции (ТИК) делятся на два принципиально разных вида медицинских продуктов:

- имплантаты из «нежизнеспособных» биологических тканей, к которым, например, относятся биоклапаны сердца, биопротезы кровеносных сосудов – *медицинские изделия*;
- системы, состоящие из биостабильного или биодеградируемого матрикса, жизнедеятельных стволовых или тканеспецифических аутологичных или аллогенных клеток и (или) биоактивных молекул (цитокины, факторы роста и др.) – *клеточные продукты*.

Немного о разнице между тканевой инженерией и регенеративной медициной, которые часто употребляют как синонимы. Тканевая инженерия включает в себя тканеинженерные конструкции, либо совсем не содержащие клеток, либо содержащие тканеспецифические (т. е. дифференцированные) клетки. Данное направление работ относится к технологиям заместительной медицины. Регенеративная медицина имеет дело с тканеинженерными конструкциями, содержащими стволовые клетки и (или) биомолекулы. К ним же относятся ТИК, в которых клеточная компонента состоит из тканеспецифических и стволовых клеток. Соответствующие биомедицинские клеточные технологии относятся к технологиям регенеративной медицины.

Анализ полученных в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова результатов по разработке ТИК как клеточных продуктов, а именно, тканеинженерных конструкций хрящевой ткани, печени и поджелудочной железы, и является основным содержанием данной статьи.

РАЗРАБОТКА ТРЕХМЕРНЫХ МАТРИКСОВ ДЛЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Наибольший интерес для тканеинженерных конструкций представляют трехмерные матриксы из биодеградируемых биологических или синтетических полимеров, для изготовления которых нами был привлечен целый ряд технологий [7–16]:

- ультрадиспергирование;
- выщелачивание;
- гель-сублимация;

- электроспиннинг;
- биопринтирование;
- сверхкритическая флюидная (СКФ) пластификация полимеров и их вспенивание.

Трехмерные биорезорбируемые пористые матриксы являются каркасными элементами ТИК, обеспечивающими жизнедеятельность клеток в процессе формирования определенных типов живых тканей [8]. Они способствуют локализации клеток в области имплантации, одновременно являясь их носителем, временно выполняющими функции естественного внеклеточного матрикса.

Так, сотрудниками Института прикладных лазерных и информационных технологий РАН (ИПЛИТ РАН) были получены разнообразные биорезорбируемые матриксы на основе алифатических полиэфиров (в том числе и содержащие биоактивные компоненты – гидроксипатит, ферменты, факторы роста и лекарственные препараты) с объемной пористостью вплоть до 70% [13].

Дальнейшее увеличение пористости (особенно важное для успешного решения задач инженерии биотканей) наталкивалось на определенные трудности. Например, расширение СКФ пластифицированной полимерной массы низкомолекулярных (до 20 кДа) полилактидов при сбросе давления диоксида углерода в свободном объеме приводило к образованию большого количества замкнутых пор с невозпроизводимой от эксперимента к эксперименту внутренней структурой. В то же время подобная СКФ-обработка полилактидов с большей молекулярной массой (и особенно их сополимеров на основе полилактогликолидов, имеющих существенно более высокую вязкость в пластифицированном с помощью ск-СО₂ состоянии) вообще не позволяла получать финальную пористость выше 50–60 об.%.

В связи с этим, были проведены исследования, направленные на расширение максимального диапазона пористости (вплоть до 90 об.%) с одновременным улучшением воспроизводимости параметров структуры и формы биорезорбируемых полимерных систем требуемой архитектоники [17–19]. Для достижения поставленной цели был разработан метод, основанный на пластификации и вспенивании в ск-СО₂ различных алифатических полиэфиров в пресс-форме, находящихся при атмосферном или

Севастьянов Виктор Иванович – д. б. н., профессор, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Севастьянов Виктор Иванович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. 8 (499) 196-88-74. E-mail: viksev@yandex.ru.

Sevastianov Victor Ivanovich – Professor, Head of the Department of Biomedical Technologies and Tissue Engineering, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Sevastianov Victor Ivanovich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. 8 (499) 196-88-74. E-mail: viksev@yandex.ru.

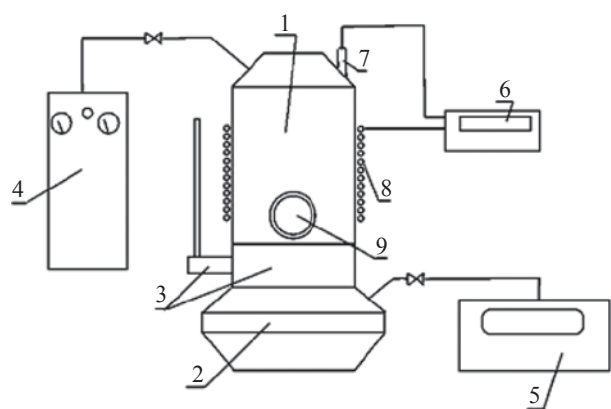


Рис. 1. Принципиальная схема экспериментальной СКФ-установки для получения высокопористых полимерных матриксов: 1 – реакционная камера (автоклав); 2 – ресивер; 3 – выпускное устройство с шаровым клапаном; 4 – насос высокого давления CO_2 ; 5 – автоматический регулятор давления; 6 – блок управления нагревателем; 7 – термопара; 8 – резистивный нагреватель; 9 – сапфировое окно для визуальных наблюдений

повышенном (до 6 МПа) давлении диоксида углерода. Эксперименты проводили на ранее разработанной установке для сверхкритической флюидной экструзии, схема и общий вид которой приведена на рис. 1 [13].

В качестве исходных полимеров использовались аморфные D,L-полилактиды марки PURASORB PDL02 и PDL04 (приведенная вязкость 0,2 и 0,4 дл/г соответственно), а также сополимер полилактогликолида PDLG7502 (75% полилактида и 25% полигликолида, приведенная вязкость 0,2 дл/г) производства компании PURAC Biochem bv (Нидерланды). Диоксид углерода (марки ОСЧ, ГОСТ 8050-85) производства Балашихинского кислородного завода (г. Балашиха, Московская обл.) использовался в экспериментах без какой-либо дополнительной очистки.

На рис. 2 представлена типичная микрофотография срезов получаемых образцов.

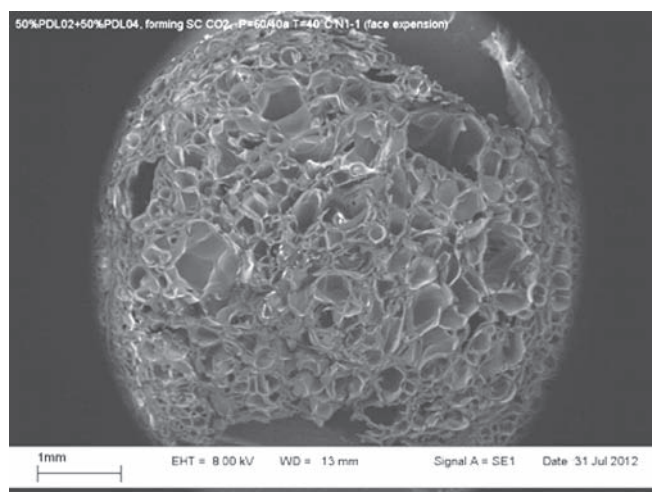


Рис. 2. Полимерный матрикс из смеси PDL02 и PDL04 пористостью ~ 90%

Наличие радиального градиента плотности в образцах связано с особенностью выхода диоксида углерода из цилиндра, ограниченного газонепроницаемыми тефлоновыми стенками. Более пористая центральная область образуется за счет коаксиального потока выходящего газа. Следует отметить, что подобная неравномерность обратно связана с вязкостью смеси. Увеличение вязкости ведет к снижению неравномерности радиального градиента плотности формируемого матрикса.

На рис. 3 приведены микрофотографии полимерных матриксов из смеси полимеров PDL02 и PDL04 с пористостью порядка 80% (А) и 60% (Б) соответственно, которая может быть повышена до 90% и более путем изменения скорости выхода газа из пластифицированного объема полимера.

В последние годы в качестве материалов, применяемых в тканевой инженерии и регенеративной медицине для создания биodeградируемых 3D-матриксов, все чаще стали использовать биополимеры. Замечу, что работы по созданию биорезорбируемых систем на основе биополимеров, основные представители которых перечислены в таблице, мы начали 15 лет назад [20].

Биополимерные материалы или их композиции, содержащие биологически активные вещества, по сравнению с биodeградируемыми синтетическими полимерами в наибольшей степени удовлетворяют основным требованиям, предъявляемым к матриксам в тканеинженерных конструкциях, таким как:

- биосовместимость изделия и продуктов его деградации;
- наличие биостимулирующих свойств;
- возможность регулировать время биodeградации;

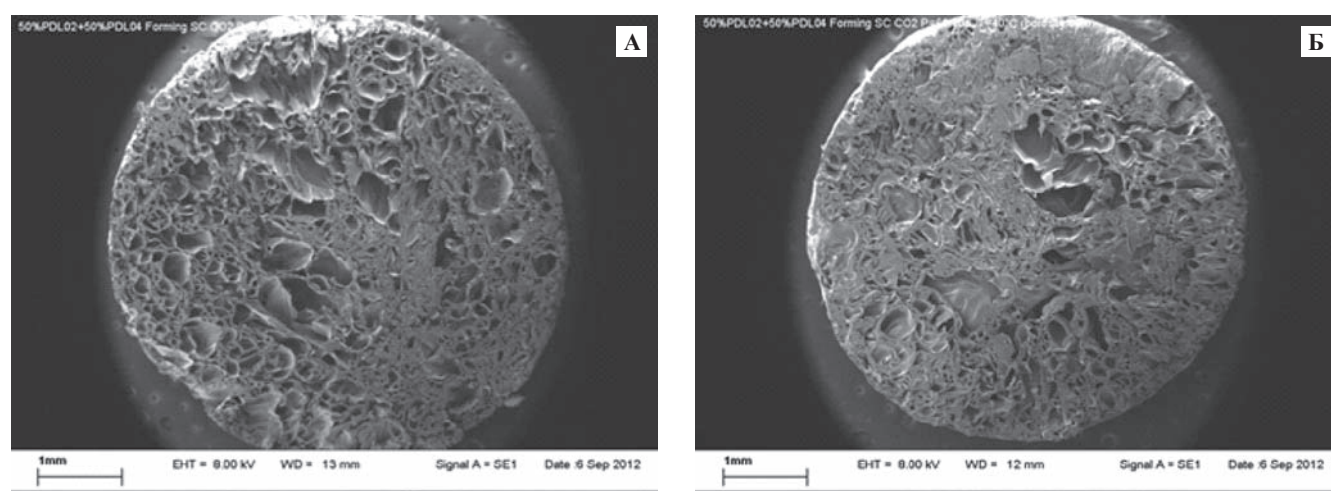


Рис. 3. Пористые полимерные матриксы из смеси полимеров PDL02 и 04 с пористостью 80% (А) и 60% (Б)

**Биополимерные материалы,
наиболее часто используемые в тканевой
и регенеративной медицине**

Таблица

Наименование биополимера	Источник
Альгинаты	Полисахарид из бурых морских водорослей
Коллаген	Белок внеклеточного матрикса
Желатин	Термически денатурированный коллаген
Хитозан	Производное хитина (раки, крабы, креветки)
Фиброин шелка	Белок кокона
Спидроин	Белок паутины
Гиалуроновая кислота	Компонент внеклеточного матрикса

- способность к неоваскуляризации и неоиннервации;
- выполнение функции каркаса и питательной среды для клеточных компонентов тканеинженерных конструкций;
- наличие адгезивных свойств к клеточным культурам и стимулирование их пролиферации;
- возможность стерилизации без изменения медико-технических свойств конечного продукта.

Можно выделить две основные области применения биополимерных имплантатов в восстановительной и заместительной медицине:

- как самостоятельная имплантируемая система для замещения дефектов тканей, в том числе для стимулирования процессов регенерации собственных клеток пациента;
- в качестве системы доставки и временного каркаса для трансплантации клеток и создания тканеинженерных конструкций.

Однако при создании матриксов из биополимерных материалов необходимо найти пути устранения

таких недостатков, как высокая стоимость получения биополимеров, неудовлетворительная воспроизводимость их свойств, сложность обработки, плохая механическая прочность и для некоторых из них, например в случае коллагена, быстрое время биодеградации [8, 9].

Высокая потенциальная роль биополимеров в биомедицинских технологиях нашла отражение при описании сценария коммерциализации в США технологий регенеративной медицины в области тканевой инженерии и регенерации органов с 2000-го до 2060 г. [2], состоящая из следующих этапов:

- 2000 г. – коммерциализация результатов исследований в области тканевой инженерии;
- 2015 г. – полное замещение синтетических биодеградируемых матриксов на матриксы из биологических полимеров;
- 2025 г. – разработка промышленных технологий (масштабирование технологий) для культивирования аутологичных клеток и технологий тканевой инженерии на их основе;
- 2050 г. – разработка технологий конвертации аллогенного генотипа в аутологичный генотип;
- 2060 г. – создание коммерческих банков для создания и хранения биоискусственных органов («запасных частей») для конкретного реципиента.

В 2000-х годах нами были разработаны имплантируемые биоматериалы двух типов: гидрогелевые матриксы на основе компонентов внеклеточного матрикса сельскохозяйственных животных [16] и каркасные матриксы на основе бактериальных сополимеров [20]. Обе линейки матриксов разрешены к клиническому применению и нашли свою нишу в технологиях заместительной и регенеративной медицины [21–24]. Тем не менее остается актуальным поиск новых способов создания высокопористых (70–90 об. %) 3D-матриксов, а также новых подходов к контролю и управлению их физико-химическими и биологическими свойствами.

Тканеспецифические мелкодисперсные матриксы для ТИК хрящевой ткани

Если достаточную механическую прочность и пористую структуру матриксов для создания биоинженерных конструкций твердых тканей (костной, хрящевой) можно легко обеспечить за счет подбора конструкционного материала и технологии его переработки, то проблему биоимитирования биологических и функциональных свойств каркаса ТИК решить значительно сложнее. Несмотря на то что существующие к настоящему времени матриксы для ТИК хрящевой ткани обладают достаточно высокой биосовместимостью, плотность мест связывания клеток на их поверхности невелика, а микроокружение адгезированных клеток не обеспечивает комфортных условий для их роста, пролиферации и *in vitro* дифференцировки в случае иммобилизованных стволовых клеток.

Одним из важных свойств, которыми должен обладать матрикс, является его способность поддерживать адгезию и пролиферацию различных клеток органов и тканей. Многие материалы, включая синтетические полимеры, биокерамику, металлы, такими свойствами не обладают вследствие отсутствия взаимодействий с клетками по принципу лиганд-рецептор [25].

Для придания поверхности матрикса свойств, способствующих специфическому взаимодействию с культивируемыми клетками, применяют различные методы модифицирования [26–29]. Наибольшее распространение получила ковалентная иммобилизация биологически активных веществ (БАВ), в основном поли- и олигосахаридов, пептидов и белков, ответственных за адгезивные свойства, таких как RGD-пептид (Arg-Gly-Asp) и соединения на его основе [26, 30]. Помимо адгезионных пептидов на поверхности 3D-матриксов нередко иммобилизуют разнообразные факторы роста [31–33], а также сигнальные агенты, способствующие дифференциации клеток [34]. Тем не менее подходы к оптимизации взаимодействия 3D-матриксов с клетками за счет прочной (ковалентной) фиксации на их поверхности БАВ не лишены серьезных недостатков. Основным из них следует признать частичную или полную потерю иммобилизованными агентами своей активности в результате фиксации в непосредственной близости от поверхности [26]. Так, адсорбированный интерлейкин-1 стимулирует дифференциацию моноцитов, в то время как ковалентно-иммобилизованный эту способность утрачивает [35]. Другим способом формирования на поверхности 3D-матриксов биоактивных покрытий может быть нековалентное взаимодействие между биоактивной молекулой и подложкой [20, 36–38]. Основным недостатком таких покрытий является их низкая устойчивость

в условиях контакта с биологическими средами. Для улучшения их адгезионной стабильности применяют обработку сшивающими агентами, что нередко отрицательно сказывается на биологической активности покрытий [28]. Кроме того, покрытия, основанные на адсорбции или ионном связывании с поверхностью матрикса, нельзя нагрузить БАВ в концентрации, обеспечивающей достаточное их функционирование.

На наш взгляд, перспективными для создания *in situ* ТИК хрящевой ткани могут быть тканеспецифические мелкодисперсные гранулы, полученные из хрящевых (коллагеноподобных) мембран, выделенных из оболочки диафрагмы 3-месячных бычков и содержащих, главным образом, коллаген 2-го типа, основного белкового компонента хряща (рис. 4).

Ускоренные испытания биодеструкции образцов трех фракций мелкодисперсного биоматрикса (МБМ) в модельной среде «фосфатный буфер (ФБ) + коллагеназа», показали, что в отличие от деструкции ФБ потеря массы всех фракций МБМ протекает с постоянной скоростью в течение всего времени эксперимента (7 суток). При изменении среднего размера частиц от 230 до 480 мкм и более потеря массы на 7-е сутки эксперимента составляет $52,7 \pm 2,8\%$ для МБМ со средним размером частиц 230 мкм; $39,4 \pm 3,1\%$ для МБМ со средним размером частиц 230–480 мкм и $33,2 \pm 4,2\%$ для МБМ со средним размером частиц 480–510 мкм. Заметим, что для нефракционированного образца аналогичное значение равно $36,3 \pm 4,5\%$.

Проведенные биологические исследования образцов МБМ *in vitro* в соответствии с разработанной программой испытаний, соответствующей системе стандартов ГОСТ ИСО 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий» для имплантируемых изделий» [39], показали соответствие всех образцов мелкодисперсного биоматрикса требованиям стандартов биологической безопасности ГОСТ ИСО 10993.



Рис. 4. Микрофотография гранул МБМ в набухом состоянии со средним размером частиц от 230 до 480 мкм

Исследование матричных (функциональных) свойств биоматриков по метаболической активности фибробластов мышцы линии NIH 3T3 на поверхности экспериментальных образцов мелкодисперсных биоматриков показало, что образцы всех трех фракций стимулируют процессы прикрепления и пролиферации клеток. Тем не менее самая мелкодисперсная фракция (МБМ со средним размером частиц 230 мкм) обеспечивает более интенсивную и продолжительную пролиферацию клеточной культуры. Таким образом, полученные результаты по биостабильности, цитотоксичности и матричным (функциональным) свойствам мелкодисперсных биоматриков позволяют прийти к заключению о перспективности применения разработанных мелкодисперсных биоматриков для пластической хирургии и тканеинженерной конструкции хряща.

Микроструктурированные биополимерные гидрогелевые матрицы с антиоксидантной и антирадикальной активностью

Одним из важнейших аспектов развития исследований и технологий в области создания тканеинженерных конструкций (ТИК) для регенеративной медицины и трансплантологии является обеспечение выживания и необходимых функциональных свойств клеток в составе ТИК.

В том числе необходимо учитывать немаловажное влияние различных биологически активных веществ, продуцируемых в организме в ходе ответной реакции, на имплантацию тканеинженерной конструкции на жизнедеятельность ее клеточной компоненты. Одним из явлений, наблюдаемых для указанных состояний, является оксидативный стресс, характеризующийся, в первую очередь, высоким содержанием соединений, вступающих в реакции по свободно-радикальному механизму [40, 41]. К таким соединениям относятся, например, активные формы кислорода (АФК) – супероксид-аниона, пероксида водорода, гидроксильного радикала, пергидроксильного радикала и др. Свободные радикалы, накапливающиеся в клетке, способны оказывать крайне негативное влияние в первую очередь на мембранные структуры, окисляя липиды мембран, содержащие ненасыщенные связи. Самые активные свободные радикалы могут повреждать молекулы ДНК, вызывать окислительную деструкцию митохондрий.

В здоровом организме действие свободных радикалов нейтрализуется репаративной системой. Однако при патологических состояниях ее активность снижается, и подавление оксидативного стресса становится возможным только при введении веществ с антиоксидантной и антирадикальной активностью.

Вследствие вышесказанного нам представляется перспективным создание тканеинженерных конструкций с включением в них компонентов с антиоксидантной и антирадикальной активностью.

В свете вышесказанного в качестве основы для создания биополимерного микроструктурированного гидрогелевого матрикса (БМГМ), содержащего биологически активные субстанции с антирадикальной и антиоксидантной активностью, была выбрана композиция гетерогенного имплантируемого геля из линейного ряда *Сферо*[®]ГЕЛЬ (производство ЗАО «БИОМИР сервис», Россия) со следующими характеристиками:

- средний размер микрочастиц – $145,79 \pm 0,09$;
- модуль упругости – 1170 ± 12 Па;
- модуль вязкости – $62,9 \pm 7,9$ Па;
- набухаемость – не ниже $86,6 \pm 3,0$ мас. %.

Среди большого количества антиоксидантов природного и синтетического происхождения [41] нами был выбран дигидроквертицин (ДГК) – $C_{15}H_{12}O_7$, как наиболее изученное соединение из класса флавоноидов растительного происхождения. Ввиду уникальности его свойств как перехватчика свободных радикалов и комплексообразователя ДГК относят к эталонным антиоксидантам. Антиоксидантная активность ДГК, по некоторым данным, выше, чем у таких известных антиоксидантов, как α -токоферол, витамин С, бета-каротин, витамин Е [42, 43]. Кроме того, известно позитивное влияние ДГК на многие процессы в организме. Например, его сосудоукрепляющее действие, ранозаживляющие свойства [44]. Весь спектр биологических свойств ДГК еще не исследован до конца, однако существуют данные о его влиянии на клеточные процессы, в частности на механизмы дифференцировки клеток [43–45].

Учитывая целый ряд проблем технологического характера при создании биополимерных микроструктурированных гидрогелевых матриков, обладающих антирадикальной и антиоксидантной активностью, решено было использовать липосомальную форму дигидроквертицина [45], полученного из древесины лиственницы сибирской и лиственницы даурской [46].

При изготовлении экспериментальных образцов биополимерных микроструктурированных гидрогелевых матриков, модифицированных дигидроквертицином (БМГМ–ДГК), использовали липосомальную форму ДГК – антиоксидантно-фосфолипидный комплекс (ООО «Научная компания «Фламена», Россия), который вводили в объем гидрогеля методом высокоскоростного перемешивания. Антиоксидантно-фосфолипидный комплекс (АФК) содержит ДГК, инкапсулированный в наноразмерные липосомы, что позволяет обеспечить стабильность его антиоксидантных свойств во времени и пролонгированный эффект. Полученные экспериментальные

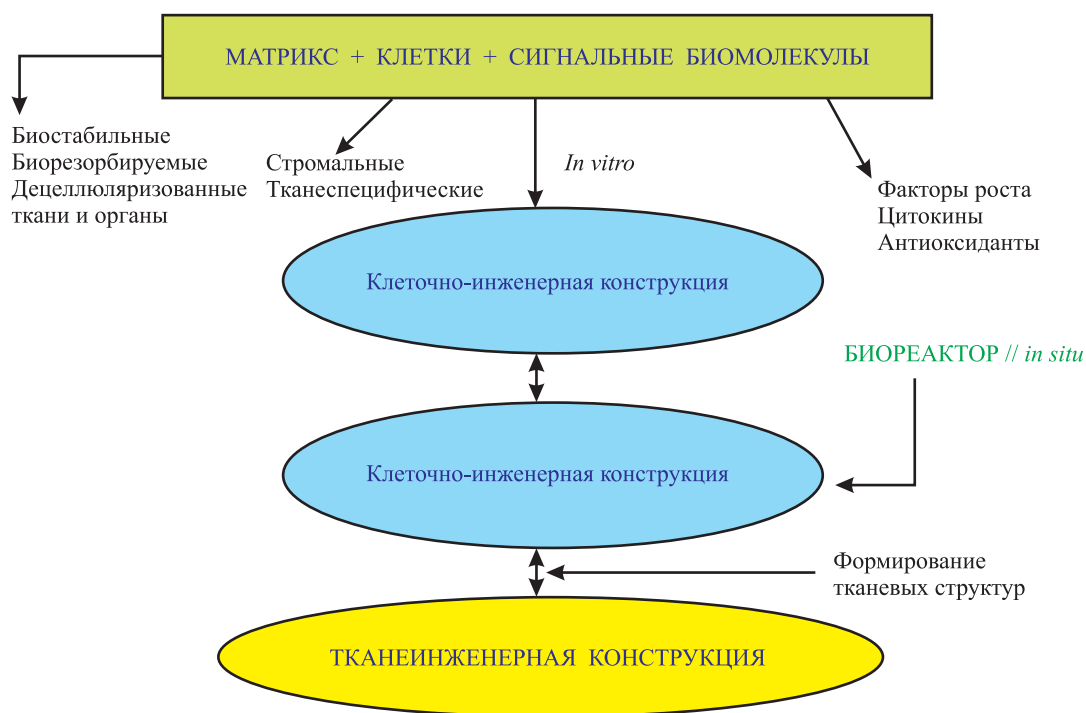


Рис. 5. Формирование тканеинженерных конструкций с использованием биореактора или живого организма (*in situ*)

образцы БМГМ-АФК с концентрациями АФК – 1, 3 и 5% оценивали по следующим основным показателям физико-химических свойств:

- содержание действующего вещества;
- наличие и фракционный состав микросфер;
- стабильность фракционного состава во времени;
- оценка антиоксидантной активности ДГК;
- наличие остаточного количества растворителей;
- уровень pH;
- метаболическая активность фибробластов мыши линии NIH 3T3 на поверхности БМГМ-АФК.

Контролем была культура клеток фибробластов той же линии и в той же посевной дозе, растущая в полной ростовой среде.

Сравнительный анализ показателя метаболической активности образцов БМГМ-АФК в условиях данного эксперимента показал отсутствие ингибирующего эффекта АФК при его концентрациях 3 и 5%, в отличие от 1%, и наличие достоверной стимуляции пролиферативной активности исследованной клеточной культуры при 5% АФК. Полученные предварительные результаты позволяют надеяться на перспективность предложенного способа модифицирования биополимерных микроструктурированных гидрогелевых матриц, направленного на улучшение их функциональных (матричных) свойств.

ТЕХНОЛОГИИ ТКАНЕВОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Существует два основных подхода к созданию тканеинженерных конструкций (рис. 5). Первый

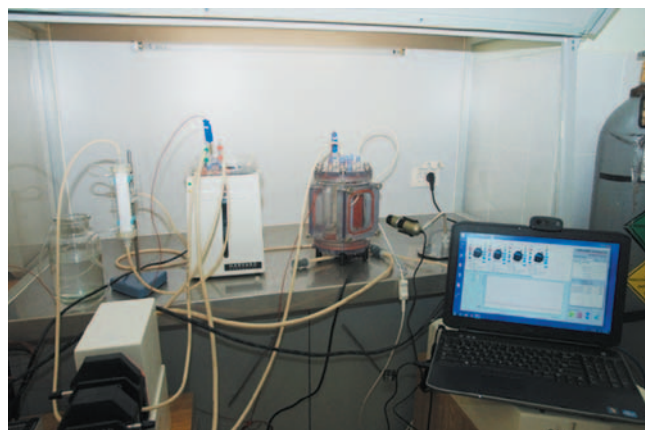


Рис. 6. Общий вид биореактора для тканевой инженерии, модель ORCA (Harvard Apparatus, США)

связан с использованием специального устройства – биореактора, обеспечивающего условия для дифференциации и пролиферации клеток с последующим формированием тканевых структур (рис. 6).

Второй путь заключается в использовании в качестве биореактора организма реципиента и при возможности формирование тканеинженерных конструкций *in situ*.

Тканеинженерная конструкция хрящевой ткани

В последнее время для получения эквивалента хрящевой ткани разрабатывают тканеинженерные конструкции с применением различных трехмерных полимерных матриц [47, 48].

В проведенных нами экспериментальных исследованиях в условиях *in vivo* и *in vitro* была доказана перспективность данного подхода для формирования тканеинженерной конструкции хрящевой ткани (ТИКХТ) в условиях *in situ* при имплантации клеточно-инженерной конструкции хрящевой ткани (КИКХТ), состоящей из биополимерного микроструктурированного гидрогелевого матрикса (БМГМ) и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСКЖТч) [49, 50].

Было доказано, что оптимальными условиями формирования ТИК ХТч *in vitro* являются хондрогенная дифференцировка МСКЖТч в процессе культивирования непосредственно в БМГМ при плотности посева 2×10^6 кл/мл матрикса. При культивировании КИКХТ выбранного состава (БМГМ, МСКЖТч, хондрогенная среда) к 42-м суткам хондрогенной дифференцировки наблюдали увеличение клеточной массы, прорастание клеток в толщу БМГМ и увеличение количества внеклеточного матрикса, вырабатываемое клетками. Клетки актив-

но пролиферировали и вырабатывали компоненты собственного внеклеточного матрикса, в частности, гликозаминогликаны (ГАГ) и коллаген 2-го типа, которые постепенно замещали резорбирующий гидрогелевый матрикс (фиолетовая окраска) к коллагену человека II типа, что может говорить о начале формирования *in vitro* тканеинженерной конструкции ХТ (рис. 7).

Эксперименты *in vivo* подтвердили возможность формирования ТИК хрящевой ткани в месте подкожной имплантации клеточно-инженерной конструкции хрящевой ткани. Через 28 суток в препаратах опытной группы наблюдали более выраженную по сравнению с предыдущим сроком наблюдения резорбцию биополимерного гидрогеля с замещением его рубцовой тканью (рис. 8, А). Фрагменты геля окружены гетерогенной клеточной массой с явным преобладанием фибробластоподобных клеток, в некоторых участках формирующих соединительно-тканную капсулу. Выявлено прогрессивное увеличение массы коллагеновых волокон (рис. 8, Б) и

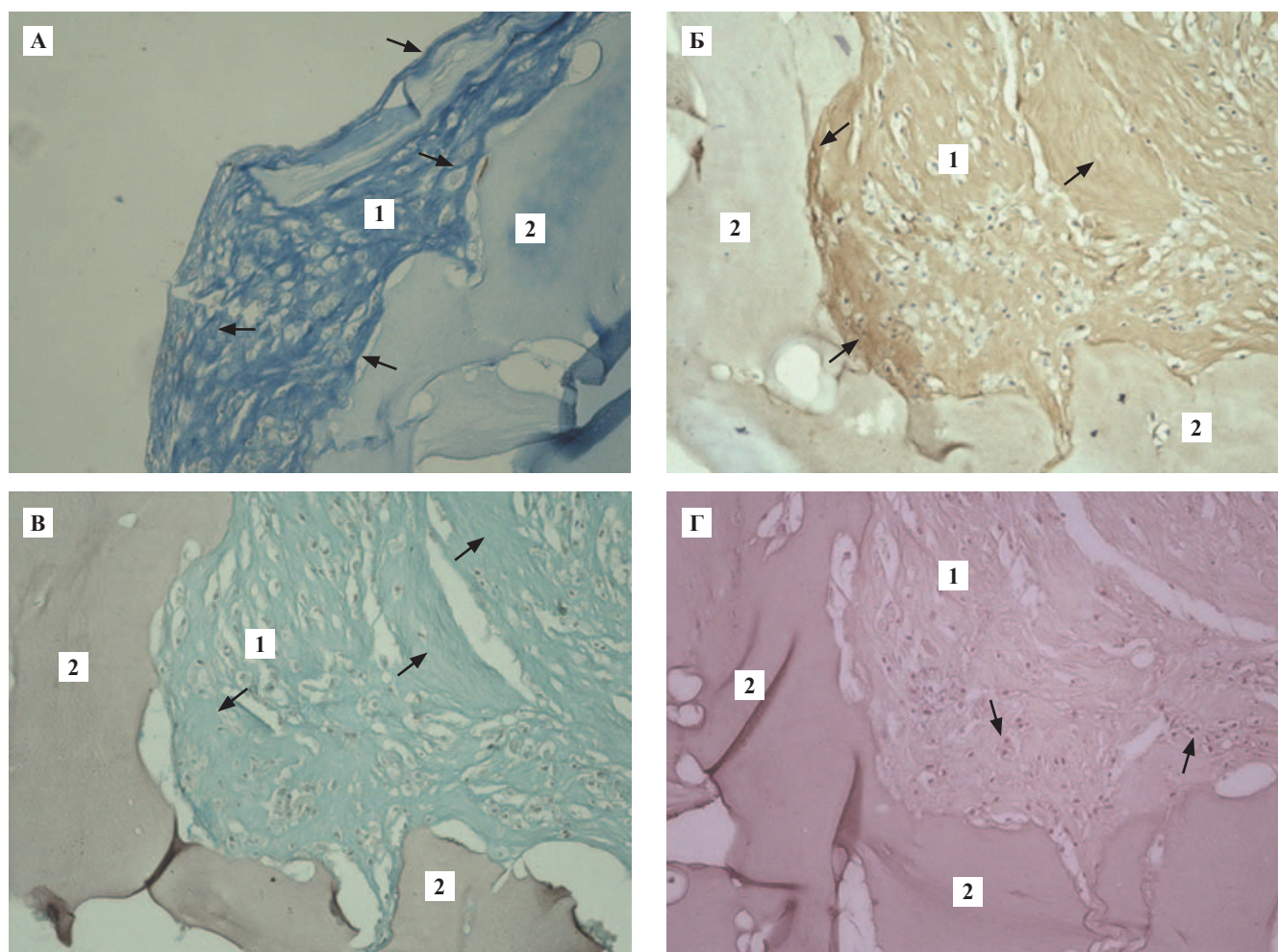


Рис. 7. Формирование ТИК хрящевой ткани из КИКХТ, состоящей из БМГМ и МСКЖТч, 42-е сутки хондрогенной дифференцировки: А – окрашивание на коллаген по методу Маллори (указано стрелками); Б – иммуногистохимическое окрашивание антителами к коллагену человека II типа (показано стрелками); В – окрашивание альциановым синим на гликозаминогликаны (указано стрелками); Г – лакуноподобные структуры (изогенные группы клеток показаны стрелками), окрашивание гематоксилином и эозином: 1 – МСКЖТч; 2 – БМГМ. $\times 200$ [50]

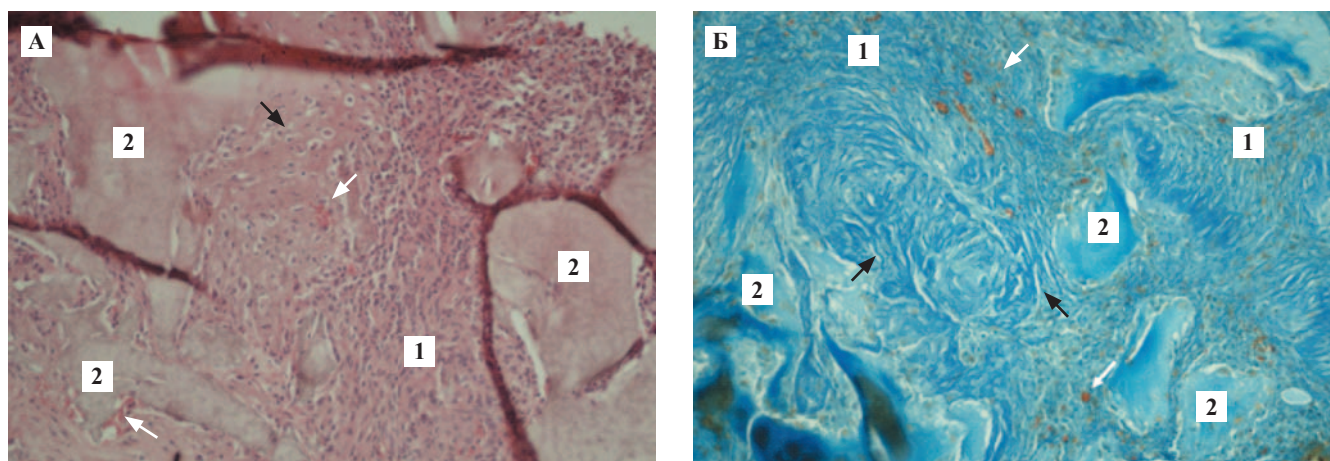


Рис. 8. 28 суток подкожной имплантации КИКХТ, состоящей из БМГМ и МСКЖТч: А – окрашивание гематоксилином и эозином (черными стрелками указаны лакунообразные структуры); Б – окрашивание на collagen по методу Маллори (указано черными стрелками): 1 – гетерогенная клеточная популяция; 2 – БМГМ, капилляры указаны белыми стрелками. $\times 200$ [50]

локальное сине-зеленое окрашивание, характерное для ГАГ. В отдельных участках имплантата встречаются немногочисленные лакунообразные структуры, характерные для хрящевой ткани (рис. 8, А). Можно предположить, что на более поздних сроках собственный внеклеточный матрикс ТИКХТ постепенно заместит резорбирующийся временный биополимерный матрикс с образованием полностью биологической хрящевой ткани.

Тканеинженерная конструкция печени

В многочисленных работах для создания ТИК печени привлекают различной природы 2D- и 3D-матрицы, включая децеллюляризованную печень, и клеточные компоненты из разных источников [51].

Проведенная серия исследований по созданию инъекционной тканеинженерной конструкции печени показала перспективность использования живого организма как биореактора для формирования *in situ* тканеинженерной конструкции печени [52–57]. КИК печени, состоящую из БМГМ и сокультивированных аллогенных клеток печени и МСК костного мозга крыс в соотношении 5:1 (рис. 9), имплантировали в паренхиму печени крысы через 7 суток после завершения моделирования хронического токсического фиброзирующего повреждения печени (затравка крыс CCl_4 в течение 42 суток). На 7-е сутки после окончания затравки наблюдали четко выраженные признаки фиброза (появление ложных долек печени). В контрольной группе крыс, которым вводили физиологический раствор, к 90-м суткам после окончания затравки наблюдали дальнейшее разрастание соединительной ткани и формирование внутридолькового фиброза с циррозом печени к 180-м суткам (рис. 10).

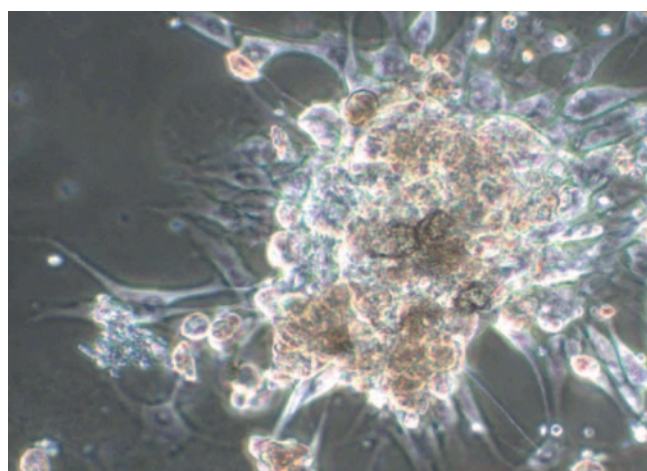


Рис. 9. Третьи сутки сокультивирования клеток печени и ММСК КМ. Образование ассоциата печеночных клеток. Фазово-контрастная микроскопия. $\times 200$ [57]

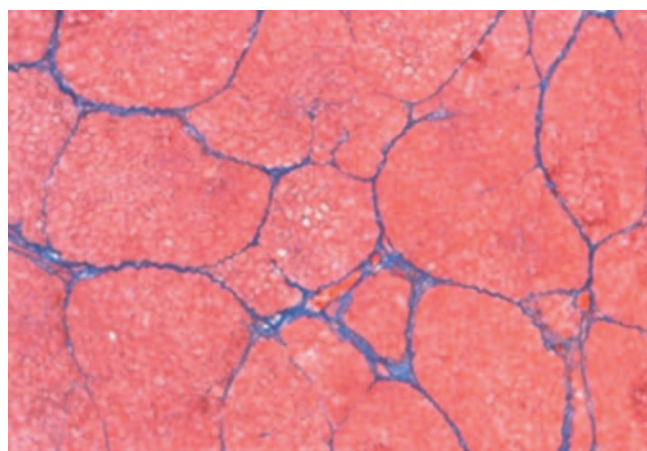


Рис. 10. Гистологическая картина ткани печени через 180 суток после завершения моделирования хронического токсического фиброзирующего повреждения печени (затравка крыс CCl_4 в течение 42 суток). Окраска на соединительную ткань по Маллори. Ложные дольки, цирроз. $\times 250$ [57]

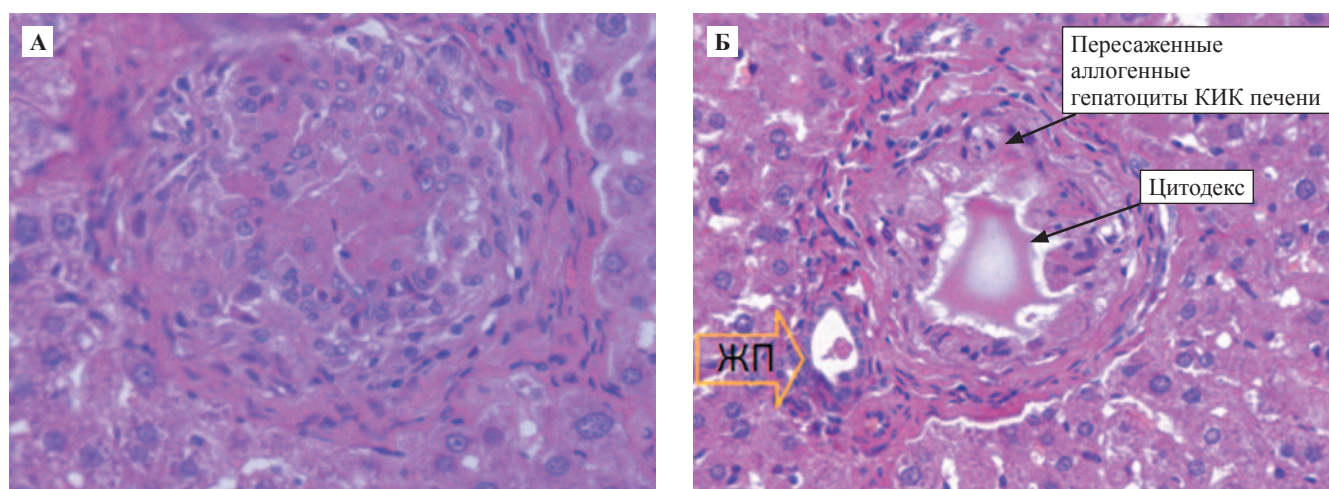


Рис. 11. Состояние клеточно-инженерных конструкций, содержащих ассоциаты клеток печени и ММСК КМ, через 90 суток после их трансплантации в поврежденную печень экспериментальных животных: А – жизнеспособные клетки донорской печени в структуре трансплантированной клеточно-инженерной конструкции; В – образованные желчные протоки (ЖП) по периферии клеточно-инженерной конструкции. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 400$ [57]

Напротив, в экспериментальной группе животных через 90 суток в клеточных структурах имплантированных клеточно-инженерных конструкций отмечался высокий уровень гликоген-аккумулирующей активности гепатоцитов, а сами конструкции оказываются функционирующими и полностью интегрированными печеночной тканью реципиента (рис. 11). Через 180 суток имплантации клеточно-инженерные конструкции были полностью интегрированы печеночной тканью реципиента с образованием новых функционирующих кровеносных сосудов и желчных протоков (рис. 12). Проведенные биохимические и гистологические исследования показали, что имплантация предложенных клеточ-

но-инженерных конструкций в паренхиму печени способствует дефиброзированию ткани поврежденной печени и нормализации показателей функции печени по сравнению с контролем.

Тканеинженерная конструкция поджелудочной железы

В отличие от биоинженерных хрящевой ткани и печени работы по созданию ТИК немногочисленны [58]. В качестве матриц используются главным образом гидрогелевые матриксы, содержащие коллаген.

В качестве первого шага создания тканеинженерной конструкции поджелудочной железы явилось исследование влияния БМГМ на флотирующие культуры островковых клеток (ОК) [59]. Флотирующие культуры ОК, полученные из поджелудочной железы новорожденных кроликов, засеивали на поверхность биоматрикса, заливали ростовой средой и помещали в инкубатор. Изменения, происходившие с 3D-биоматриksom и ОК, фиксировали с помощью инвертированного микроскопа и гистологических исследований, включая гистохимический анализ.

При совместной, достаточно длительной (2 недели) инкубации культур ОК и БМГМ во флотирующих микрофрагментах не выявлялось выраженных деструктивных изменений, и с помощью иммуногистохимического окрашивания подтверждалось сохранение значительного количества гормонально-активных ОК как на 7-е, так и 14-е сутки сокультивирования. Это свидетельствовало, по меньшей мере, об отсутствии отрицательного влияния 3D-биоматрикса на выживаемость и морфофункциональные качества культур ОК. При этом отме-

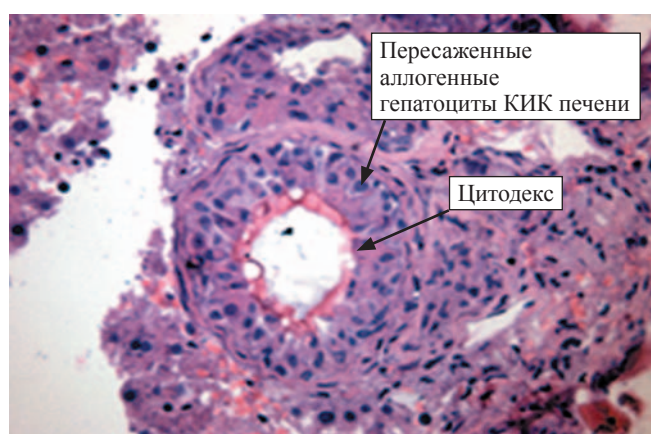


Рис. 12. Гистологическая картина после имплантации клеточно-инженерной конструкции (КИК) печени на 180-е сутки (экспериментальная модель хронического токсического фиброзирующего повреждения печени крысы). Интеграция пересаженных аллогенных клеток печеночной тканью реципиента с исчезновением признаков фиброза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$ [57]

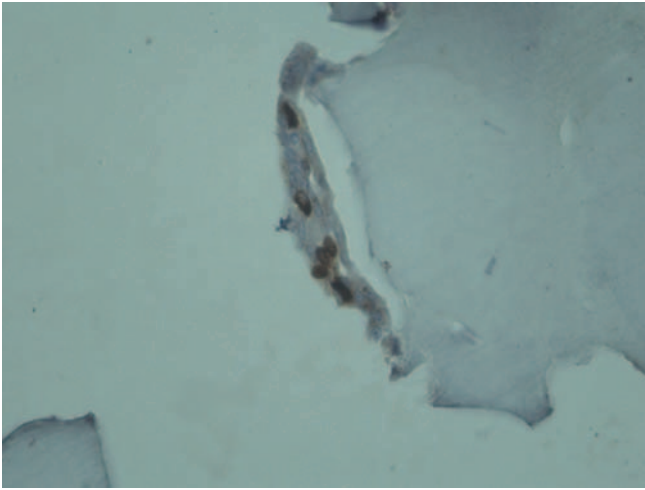


Рис. 13. Прикрепление флотирующей культуры к биоматриксу. Иммунопозитивное окрашивание бета-клеток антителами к инсулину. $\times 400$ [59]

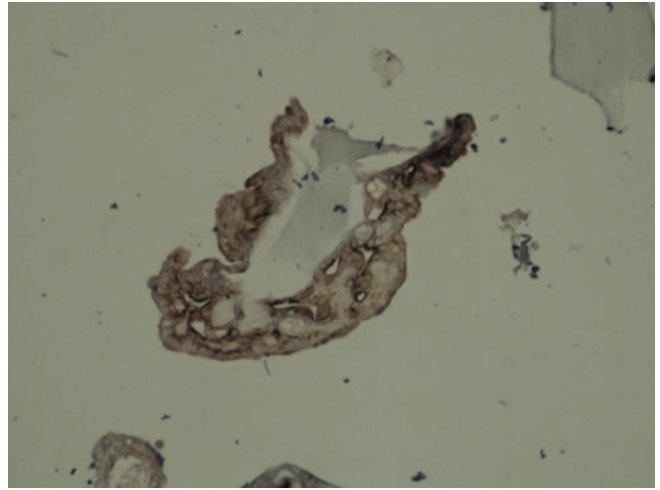


Рис. 14. Культура, прикрепленная к биоматриксу. Иммунопозитивное окрашивание на цитокератин 19. $\times 200$ [59]

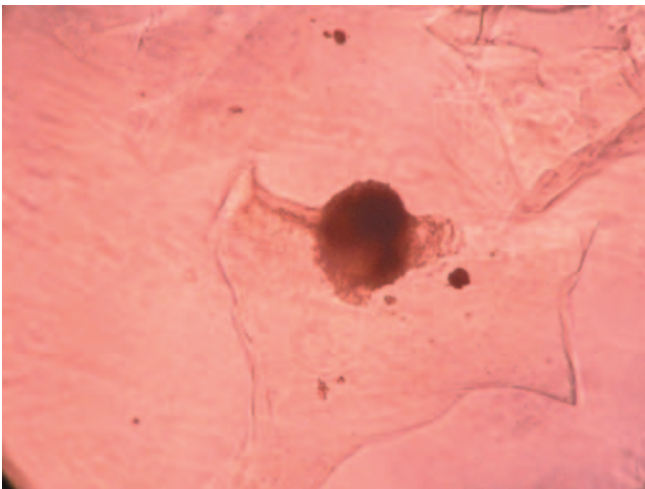


Рис. 15. Прикрепление флотирующей культуры островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов к биоматриксу. $\times 200$ [59]

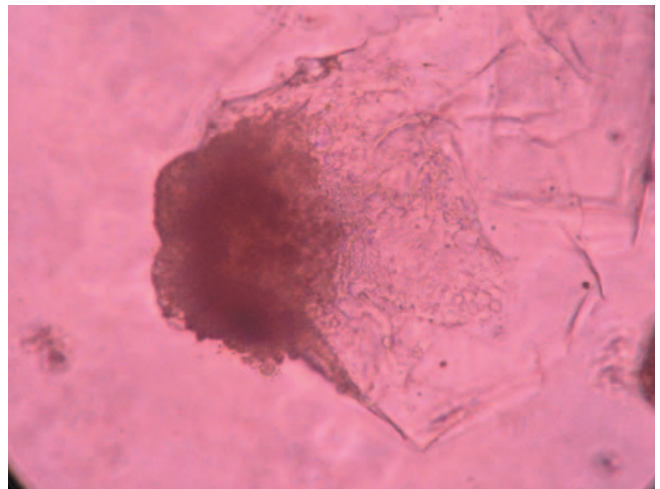


Рис. 16. Формирование однослойной культуры вокруг очага прикрепления флотирующей культуры островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов к биоматриксу. $\times 400$ [59]

чалось прикрепление таких культур к поверхности биоматрикса (рис. 13). Часть прикрепившихся к биоматриксу флотирующих культур содержали значительное количество клеток, демонстрировавших позитивную реакцию при окрашивании антителами к цитокератину 19 – специальному маркеру протокового эпителия (рис. 14).

Одновременно в процессе совместной инкубации культур и БМГМ вокруг части прикрепившихся культур ОК формировались эпителиподобные однослойные зоны роста (рис. 15, 16). На основании ранее проведенных нами исследований можно с большой долей вероятности предположить, что эти клетки, происходящие из протокового эпителия, являются прогениторными клетками поджелудочной железы, то есть предшественниками ОК. В контрольном опыте инкубации флотирующих куль-

тур ОК (без БМГМ) не наблюдалось формирования однослойных зон роста вокруг очагов прикрепления флотирующих культур ко дну культурального флакона.

Таким образом, гидрогелевый коллагенсодержащий 3D-биоматрикс способствует длительному сохранению морфофункциональных свойств флотирующих культур ОК и росту прогениторных клеток поджелудочной железы в условиях *in vitro* и может быть использован в качестве инъекционного носителя при создании тканеинженерной конструкции поджелудочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной акцент исследований в области тканевой инженерии и регенеративной медицины, прово-

димых в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» совместно с рядом научных учреждений в последние 5 лет, был сделан на разработке инъекционных форм тканеинженерных конструкций (ТИК) печени и поджелудочной железы, созданных на основе разрешенного к клиническому применению биоактивного биополимерного гидрогелевого матрикса, соответствующих ассоциатов специализированных клеток и мезенхимальных стромальных клеток. Суть этих разработок, защищенных 6 патентами, заключается в формировании тканеинженерных конструкций из введенных эндоскопическим способом инъекционных форм соответствующих клеточно-инженерных конструкций. Проведенные на экспериментальных моделях доклинические исследования доказали функциональную эффективность инъекционных форм КИК хрящевой ткани и печени. Также были получены положительные результаты функциональной активности инъекционной формы КИК поджелудочной железы в условиях *in vitro*.

Отличительной чертой разработанных инъекционных форм ТИК с ярко выраженными регенераторными свойствами является возможность использования самого организма экспериментальных животных, а затем и человека в качестве биореактора, что позволяет существенно упростить технологию «выращивания» органа и уменьшить риск нежелательных осложнений.

В то же время проведенные предварительные исследования позволяют считать, что инъекционные формы недостаточно эффективны, например, при терминальных стадиях заболеваний или при оказании экстренной медицинской помощи, когда требуется немедленное функционирование большой массы клеточного материала. Это диктует необходимость разработки каркасной формы биоинженерной печени или поджелудочной железы как для временной или постоянной замены пораженного органа, так и в качестве эффективных биологически совместимых экстракорпоральных систем.

В настоящее время ФНЦТИО совместно с Институтом проблем лазерных и информационных технологий РАН при финансовой поддержке РФФИ начали инициативные работы по созданию матриц для каркасных моделей хряща, биоинженерной печени и поджелудочной железы [18, 19]. Разрабатываемые биоинженерные органы будут представлять собой ремоделированный с использованием методов быстрого прототипирования и сверхкритических флюидных технологий [13, 60] прототип каркаса децеллюляризированного органа из биосовместимого материала, заполненный ассоциатами специализированных и стромальных клеток с последующим формированием в биореакторе биоискусственного органа.

Исследования по выбору оптимальных материалов для ремоделирования каркаса нативного органа планируется проводить одновременно с использованием трех классов различных полимеров:

- биостабильных синтетических полимеров;
- резорбируемых синтетических полимеров;
- резорбируемых биополимеров.

Предлагаемый подход к созданию биоинженерных органов пока не имеет аналогов в России и находится в одном ряду с передовыми идеями научных групп США, Германии, Великобритании и Японии, активно ведущих исследования в этом направлении.

И в заключение сотрудники отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии поздравляют весь коллектив Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова с 45-летним юбилеем.

Исследования проведены при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов 13-04-12017 офи_м, 13-02-12215 офи_м, 13-02-12041 офи_м и гранта Президента РФ № НШ-6294.2014.7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Atala A, Lanza R, Thompson J, Nerem R. Principles of regenerative medicine. Academic Press is an imprint of Elsevier, First edition. 2008.
2. Advances in replacement organs and tissue engineering. Technical Insights, Frost & Sullivan. 2008.
3. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Под ред. Пальцева МП. Т. 2. М.: Медицина, 2009: 456. Stem cell biology and cell technologies. Ed. by: Pal'cev MP. M.: Medicina, 2009: 456
4. Stem cell technology: current applications and future directions. BCC Research. New York, 2008.
5. Kirschstein R, Skiebol LR. Stem cells: Scientific Progress and Future Research Directions, National Institute of health, Washington DC. 2001.
6. Репин ВС, Ржанинова АА, Шаменков ДА. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М.: Реметекс, 2002: 184. Repin VS, Rzhaniнова AA, Shamenkov DA. Embryonic stem cells: fundamental biology and medicine. M.: Remeteks, 2002: 184.
7. Биосовместимые материалы (учебное пособие). Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011: 544. Biocompatible materials (textbook). Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. M.: MIA, 2011: 544.
8. Сургученко ВА. Матрицы для тканевой инженерии и гибридных органов. Биосовместимые материалы (учебное пособие). Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 2 (1): 199–228. Surguchenko VA. The matrices for tissue engineering and hybrid organs. Biocompatible materials (textbook). Ed.

- by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. M.: MIA, 2011; 2 (1): 199–228.
9. Василец ВН. Методы изготовления матриксов. *Биосовместимые материалы (учебное пособие)*. Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 2 (1): 229–236. Vasilets VN. Methods of scaffolds production. *Biocompatible materials (textbook)*. Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. M.: MIA, 2011; 2 (1): 229–236.
10. Медведев ДД, Недосеев СЛ, Нистратов ВМ, Смирнов ВП, Петяев ВА, Шварцкопф ПВ и др. Плазмообразующие полимерные среды для инерциального термоядерного синтеза и биоинженерии. *Вопросы атомной науки и техники. Сер. Термоядерный синтез*. 2010; 1: 22–31. Medvedev DD, Nedoseev SL, Nistratov VM, Smirnov VP, Petjaev VA, Shvarckopf PV et al. Plasma polymer environment for inertial fusion and bioengineering. *Problems of atomic science and technology. Thermonuclear fusion series*. 2010; 1: 22–31.
11. Агапов ИИ, Мойсенович ММ, Васильева ТВ, Пустовалова ОЛ, Коньков АС, Архипова АЮ и др. Биодegradуемые матриксы из регенерированного шелка для медицинских целей. *Доклады Академии наук*. 2010; 433 (5): 1–4. Agapov II, Mojsenovich MM, Vasil'eva TV, Pustovalova OL, Kon'kov AS, Arhipova AJu et al. Biodegradable scaffolds from recycled silk for medical purposes. *Reports of the Academy of Sciences*. 2010; 433 (5): 1–4.
12. Попов ВК. Имплантаты в заместительной и регенеративной медицине костных тканей. *Биосовместимые материалы (учебное пособие)*. Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 2 (4): 253–294. Popov VK. Implants in bone tissue substitution and regenerative medicine. *Biocompatible materials (textbook)*. Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. M.: MIA, 2011; 2 (4): 252–294.
13. Moisenovich MM, Pustovalova OL, Arhipova AYU, Vasiljeva TV, Sokolova OS, Bogush VG et al. In vitro and in vivo Biocompatibility Studies of a Recombinant Analogue of Spidroin 1 Scaffolds. *J. Biomed. Mater. Research*. 2010; 96A (1): 125–131.
14. Заитов ЛМ, Недосеев СЛ, Василец ВН, Севастьянов ВИ. Способ изготовления пористого матрикса. Патент РФ № 2428172 (2011). Zaitov LM, Nedoseev SL, Vasilets VN, Sevastianov VI. A method of porous matrix manufacturing. Russian Federation patent № 2428172 (2011).
15. Недосеев СЛ, Нистратов ВМ, Василец ВН, Севастьянов ВИ. Способ обработки пористых полимерных материалов. Патент РФ № 2426607 (2011). Nedoseev SL, Nistratov VM, Vasilets VN, Sevastianov VI. Sposob obrabotki poristyx polimernyx materialov. Russian Federation patent № 2426607 (2011).
16. Севастьянов ВИ, Перова НВ. Инъекционный гетерогенный биополимерный гидрогель для заместительной и регенеративной хирургии и способ его получения. Патент РФ № 2433828 (2011). Sevastianov VI, Perova NV. Injecting heterogeneous biopolymer hydrogel for replacement therapy and regenerative surgery and how to obtain it. Russian Federation patent № 2433828 (2011).
17. Богородский СЭ, Кротова ЛИ, Минаева СА, Мишаков ГВ, Попов ВК, Басок ЮБ, Севастьянов ВИ. Сверхкритическая флюидная микронизация и инкапсуляция ибупрофена в микрочастицы алифатических полиэфиров. *Перспективные материалы*. 2013; 1: 23–32. Bogorodskij SJe, Krotova LI, Minaeva SA, Mishakov GV, Popov VK, Basok JuB, Sevastianov VI. Supercritical fluid micronization and encapsulation of ibuprofen in aliphatic polyesters microparticles. *Perspective materials*. 2013; 1: 23–32.
18. Богородский СЭ, Василец ВН, Кротова ЛИ, Минаева СА, Миронов АВ, Немец ЕА и др. Формирование биоактивных высокопористых полимерных матриксов для тканевой инженерии. *Перспективные материалы*. 2013; 5: 44–54. Bogorodskij SJe, Vasilets VN, Krotova LI, Minaeva SA, Mironov AV, Nemets EA et al. The formation of bio-active highly porous polymeric matrices for tissue engineering. *Perspective materials*. 2013; 5: 44–54.
19. Bogorodskij SJe, Vasilets VN, Krotova LI, Minaeva SA, Mironov AV, Nemets EA et al. Formation of bioactive highly porous polymer matrices for tissue engineering. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2013; 4 (5): 448–456.
20. Шумаков ВИ, Севастьянов ВИ. Биополимерные матриксы для искусственных органов и тканей. *Здравоохранение и медицинская техника*. 2003; 4: 30–33. Shumakov VI, Sevastianov VI. Biopolymer matrices for artificial organs and tissues. *Health care and medical technology*. 2003; 4: 30–33.
21. Севастьянов ВИ, Перова НВ, Немец ЕА, Сургученко ВА, Пономарева АС. Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине. *Биосовместимые материалы (учебное пособие)*. Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 2 (3): 237–252. Sevastianov VI, Perova NV, Nemets EA, Surguchenko VA, Ponomareva AS. Primery eksperimental'no-klinicheskogo primeneniya biosovmestimyx materialov v regenerativnoy meditsine. *Biocompatible materials (textbook)*. Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. M.: MIA, 2011; 2 (3): 237–252.
22. Федяков АГ, Древаль ОН, Севастьянов ВИ, Перова НВ, Кузнецов АВ, Чапандзе ГН. Экспериментально-клиническое обоснование применения биодegradуемых имплантатов в хирургическом лечении поражений периферических нервов. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2010; 3: 15–18. Fedjakov AG, Dreval ON, Sevastianov VI, Perova NV, Kuznecov AV, Chapandze GN. Experimental clinical ground of application of biodegradable implants in the surgical treatment of disorders of the peripheral nerves. *Questions of neurosurgery named. N. N. Burdenko*. 2010; 3: 15–18.
23. Севастьянов ВИ, Немец ЕА, Перова НВ, Шурыгин СН, Дмитриев ВБ. Применение биоактивных композитных эндопротезов при лечении грыж брюшной стенки. *Практическое пособие для вра-*

- чей. М.: Триада, 2012: 18. *Sevastianov VI, Nemets EA, Perova NV, Shurygin SN, Dmitriev VB.* Application of bioactive composite implants in the treatment of hernias of the abdominal wall. Practical manual for doctors. М.: Triada, 2012: 18.
24. *Севастьянов ВИ, Перова НВ, Сайковский РС, Соловьева ИВ.* Применение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов. Практическое пособие для врачей. М.: Триада, 2012: 27. *Sevastianov VI, Perova NV, Sajkovskij RS, Solov'eva IV.* The use of injectable biopolymer heterogeneous hydrogels with degenerative-dystrophic lesions of the joints. Practical manual for doctors. М.: Triada, 2012: 27.
 25. *Волова ТГ, Севастьянов ВИ, Шишацкая ЕИ.* Полиоксикалканоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины. Под ред. В.И. Шумакова. Красноярск: Группа компаний «Платина», 2006: 288. *Volova TG, Sevastianov VI, Shishackaja EI.* Polioksialkanoaty – biorazrushaemye polimery dlya meditsiny. Ed. by V.I. Shumakov. Krasnoyarsk: Group of companies «Platinum», 2006: 288.
 26. *Немец ЕА.* Химическое модифицирование материалов. *Биосовместимые материалы (учебное пособие).* Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 4 (1): 349–358. *Nemets EA.* Chemical modification of materials. *Biocompatible materials (textbook).* Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. М.: MIA, 2011; 4 (1): 349–358.
 27. *Василец ВН, Севастьянов ВИ.* Физические методы модифицирования полимерных материалов. *Биосовместимые материалы (учебное пособие).* Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 4 (2): 359–385. *Vasilets VN, Sevastianov VI.* Physical methods for polymer materials modification. *Biocompatible materials (textbook).* Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. М.: MIA, 2011; 4 (2): 359–385.
 28. *Немец ЕА, Севастьянов ВИ.* Иммобилизация биологически активных веществ. *Биосовместимые материалы (учебное пособие).* Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 4 (3): 386–417. *Nemets EA, Sevastianov VI.* Immobilization of biologically active substances. *Biocompatible materials (textbook).* Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. М.: MIA, 2011; 4 (3): 386–417.
 29. *Василец ВН, Севастьянов ВИ.* Нанотехнологические подходы к регулированию биологических свойств медицинских изделий. *Биосовместимые материалы (учебное пособие).* Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 6 (2): 485–501. *Vasilets VN, Sevastianov VI.* Nanotechnological approaches to the regulation of the biological properties of medical products. *Biocompatible materials (textbook).* Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. М.: MIA, 2011; 6 (2): 485–501.
 30. *Tocce EJ, Broderick AH, Murphy KC, Liliensiek SJ, Murphy CJ, Lynn CJ et al.* Functionalization of reactive polymer multilayers with RGD and an antifouling motif: RGD density provides control over human corneal epithelial cell–substrate interactions. *J. Biomed. Mater. Res.* 2012; 100A: 84–93.
 31. *Hsieh Sh-C, Tang Ch-M, Huang W-T, Hsieh L-L, Lu Ch-M, Chang Ch-J, Hsu Sh-H.* Comparison between two different methods of immobilizing NGF in poly (DL-lactic acid-co-glycolic acid) conduit for peripheral nerve regeneration by EDC/NHS/MES and genipin. *J. Biomed. Mater. Res.* 2011; 99A: 576–585.
 32. *Matsuda T, Kuwana M, Aomizu T, Yamagishi M, Ohtake H, Watanabe G.* Surface design for in situ capture of endothelial progenitor cells: VEGF-bound surface architecture and behaviors of cultured mononuclear cells. *J. Biomed. Mater. Res.* 2013; 101B: 50–60.
 33. *Gümüşderelioğlu M, Dalkıranoglu S, Aydın R, Çakmak S.* A novel dermal substitute based on biofunctionalized electrospun PCL nanofibrous matrix. *J. Biomed. Mater. Res.* 2011; 98A: 461–472.
 34. *Osathanon T, Ritprajak P, Nowwarote N, Manokawinchoke J, Giachelli C, Pavasant P.* Surface-bound orientated Jagged-1 enhances osteogenic differentiation of human periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Mater. Res.* 2013; 101A: 358–367.
 35. *Hansen M, Hjortø GM, Met Ö, Jakobsen MH, Svane IM, Larsen NB.* Cell culture plastics with immobilized interleukin-4 for monocyte differentiation. *J. Biomed. Mater. Res.* 2011; 96A: 372–383.
 36. *Qu D, Li J, Li Y, Khadka A, Zuo Y, Wang H et al.* Ectopic osteochondral formation of biomimetic porous PVA-n-HA/PA6 bilayered scaffold and BMSCs construct in rabbit. *J. Biomed. Mater. Res.* 2011; 96B: 9–15.
 37. *Shekaran A, García AJ.* Extracellular matrix-mimetic adhesive biomaterials for bone repair. *J. Biomed. Mater. Res.* 2011; 96A: 261–272.
 38. *Stadlinger B, Hintze V, Bierbaum S, Möller S, Schulz MC, Mai R et al.* Biological functionalization of dental implants with collagen and glycosaminoglycans – A comparative study. *J. Biomed. Mater. Res.* 2012; 100B: 331–341.
 39. *Перова НВ, Довжик ИА.* Дифференцированный подход к оценке биологических свойств медицинских изделий. *Биосовместимые материалы (учебное пособие).* Под ред. Севастьянова ВИ, Кирпичникова МП. М.: МИА, 2011; 5 (1): 440–454. *Perova NV, Dovzhik IA.* Differentiated approach to the assessment of the biological properties of medical products. *Biocompatible materials (textbook).* Ed. by: Sevastianov VI, Kirpichnikov MP. М.: MIA, 2011; 5 (1): 440–454.
 40. *Rhodes CJ.* Toxicology of the Human Environment – the critical role of free radicals. London: Taylor and Francis, 2000.
 41. *Яшин ЯИ, Рыжнев ВЮ, Яшин АЯ, Черноусова НИ.* Природные антиоксиданты. Содержание в пищевых продуктах и их влияние на здоровье и старение человека. М.: Медицина, 2009. *Jashin JI, Ryzhnev VJu, Jashin AJ, Chernousova NI.* Natural antioxidants. Content in food products and their impact on health and ageing. М.: Medizina, 2009.

42. Уминский АА, Хавстеен БХ, Баканева БФ. Биохимия флавоноидов и их значение в медицине. Пушино: МИА, 2007. *Uminskij AA, Havsteen BH, Bakaneva BF. Biochemistry of flavonoids and their importance in medicine. Pushhino: MIA, 2007.*
43. Тюкавкина НА. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина. *Биофизика*. 1996; 41 (3): 621–623. *Tjukavkina NA. Antioxidant properties of digidrokweracetin. Biofizika*. 1996; 41 (3): 621–623.
44. Наумов АА, Поцелуева ММ. Благоприятное действие липосомальной формы дигидрокверцетина на процесс регенерации кожи после термического ожога. *Цитология*. 2010; 52 (4): 311–316. *Naumov AA, Pospelueva MM. Blagotvornoe deystvie liposomal'noy formy digidrokvertsetina na protsess regeneratsii kozhi posle termicheskogo ozhoga. Citologija*. 2010; 52 (4): 311–316.
45. Жердев ВП, Колыванов ГБ, Литвин АА, Сариев АК, Виглинская АО, Геккиев БИ и др. Сравнительная фармакокинетика дигидрокверцетина у крыс после введения внутрь в виде субстанции и липосомального препарата «Фламена Д». *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73 (1): 23–25. *Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK, Viglinskaja AO, Gekkiev BI et al. Comparative pharmacokinetics of dihydroquercetin in rats after administration inwards in the form of the substance and of liposomal drug «Flamena D». *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2010; 73 (1): 23–25.*
46. Уминский АА. Способ переработки древесины лиственницы и способ выделения нативных биофлавоноидов, полученных в процессе переработки. Патент РФ № 2165416 (2000). *Uminskij AA. Method for processing of larch wood and method of extraction of natural bioflavonoids received during processing. Russian Federation patent № 2165416 (2000).*
47. Chung C, Burdick JA. Engineering Cartilage Tissue. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60 (2): 243–262.
48. Redman SN, Oldfield SF, Archer CW. Current strategies for articular cartilage repair. *European Cells and Materials*. 2005; 9: 23–32.
49. Пономарева АС, Сургученко ВА, Богданова НБ, Можейко НП, Севастьянов ВИ. Исследование дифференцировочного потенциала мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани человека. *Вестник Саратовского государственного технического университета*. 2011; 1 (53): 215–220. *Ponomareva AS, Surguchenko VA, Bogdanova NB, Mozhejko NP, Sevastianov VI. The study differenci-vannoe potential of mesenchymal stromal cells from human fat tissue. Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta*. 2011; 1 (53): 215–220.
50. Surguchenko VA, Ponomareva AS, Kirsanova LA, Bubencova GN, Skaleckij NN, Sevastianov VI. On the possibility of in vitro formation of tissue-engineered construct of cartilage on the basis of cell-engineered construct composed of biopolymer hydrogel matrix and human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Advanced Metals, Ceramics and Composites*, ed. H. Tu, K. Solntsev, R. Zhou, Yunnan Publ. Group Corp., Kunming, China, 2013: 242–245.
51. Godoy G, Hewitt NJ, Albrecht U. et al. Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocyte sources and non-parenchymal liver cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME. *Archives of Toxicology*. 2013; 87: 1315–1530.
52. Готье СВ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Севастьянов ВИ. Способ и трансплантат для лечения печеночной недостаточности. Патент РФ № 2425645 (2011). *Gautier SV, Shagidulin MJu, Onishhenko NA, Krasheninnikov ME, Sevastianov VI. Method and grafts for the treatment of liver failure. Russian Federation patent № 2425645 (2011).*
53. Готье СВ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Севастьянов ВИ. Способ и трансплантат для лечения печеночной недостаточности. Патент РФ № 2425646 (2011). *Gautier SV, Shagidulin MJu, Onishhenko NA, Krasheninnikov ME, Sevastianov VI. Method and grafts for the treatment of liver failure. Russian Federation patent № 2425646 (2011).*
54. Готье СВ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Севастьянов ВИ. Способ и трансплантат для лечения печеночной недостаточности. Патент РФ № 2425648 (2011). *Gautier SV, Shagidulin MJu, Onishhenko NA, Krasheninnikov ME, Sevastianov VI. Method and grafts for the treatment of liver failure. Russian Federation patent № 2425648 (2011).*
55. Готье СВ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Севастьянов ВИ. Способ и трансплантат для лечения печеночной недостаточности. Патент РФ № 2425647 (2011). *Gautier SV, Shagidulin MJu, Onishhenko NA, Krasheninnikov M.E., Sevastianov VI. Method and grafts for the treatment of liver failure. Russian Federation patent № 2425647 (2011).*
56. Shagidulin M, Onishchenko N, Krasheninnikov M, Volkova E, Avramov P, Ijinsky I et al. Treatment of chronic liver failure by transplantation of liver cells and bone marrow stem cells: 1 year experience. Proceeding of the European Society for Surgical Research, ESSR 2012, 47th Annual Congress (6–9 June 2012, Lille, France). 2012: 77–81.
57. 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 MJu, Onishhenko NA, Krasheninnikov ME, Il'inskij IM, Mozhejko NP et al. Correction of chronic liver failure in the transplantation of liver cells in suspension and cellular engineering (experimental study). Vestnik RAMS*. 2013; 4: 44–51.
58. Amer LD, Mahoney MJ, Bryant SJ. Tissue Engineering Approaches to Cell Based Type 1 Diabetes Therapy. *Tissue Engineering Part B, Reviews*. 2013; 21 (1): 1–38.
59. Скалецкий НН, Кирсанова ЛА, Баранова НВ, Бубенцова ГН. Разработка методических подходов к полу-

чению островковых клеток на основании результатов морфологического анализа поджелудочной железы кроликов различного возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 4: 98–103. Skaleckij NN, Kirsanova LA, Baranova NV, Bubencova GN. Development of methodological approaches to producing islet cells on the basis of the results of morphological analysis of the pancreas rabbits different

ages. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2013; 4: 98–103.

60. Popov VK, Evseev AV et al. Laser stereolithography and supercritical fluid processing for custom-designed implant fabrication. *J. Mater. Science: Mater. Med.* 2004; 15: 123–128.

Статья поступила в редакцию 10.07.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-109-116

ИССЛЕДОВАНИЕ НАНО- И МИКРОСТРУКТУРЫ БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ МЕТОДОМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЗОНДОВОЙ НАНОТОМОГРАФИИ

Ефимов А.Е., Агапов И.И.

Лаборатория бионанотехнологий ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель. Провести исследование трехмерной микро- и наноструктуры пористых биосовместимых матриц и выполнить количественный анализ наномасштабной пористости. **Материалы и методы.** Трехмерные пористые матрицы из высокоочищенного спидроина rS1/9 (рекомбинантного аналога белка паутины) были получены методом выщелачивания. Размер макропор полученных трехмерных матриц составил от 200 до 400 мкм. Изучение трехмерной структуры матриц производилось методом сканирующей зондовой нанотомографии при помощи экспериментальной установки, объединяющей ультрамикротом и сканирующий зондовый микроскоп. **Результаты.** Получена трехмерная нанотомографическая реконструкция структуры стенки макропоры матрикса. Установлено, что в объеме стенок макропор исследуемых матриц формируется трехмерная сеть сообщающихся пор и каналов с размерами от 20 до 700 нм. Средний диаметр пор составляет 150 нм. Объемный коэффициент пористости стенок макропор составляет 22%, при этом объемная доля пор, взаимосвязанных между собой и соединяющихся в кластеры, составляет порядка 20% от объема всех пор. **Заключение.** Полученные в результате исследования количественные характеристики пористой микро- и наноструктуры матриц показывают заметную степень наномасштабной пористости и проницаемости стенок макропор, что коррелирует с высокой эффективностью регенерации тканей на подобных матрицах при их имплантации *in vivo*. Использование метода сканирующей зондовой нанотомографии для анализа характеристик и топологии систем микро- и нанопор позволяет повысить эффективность разработок по созданию новых биосовместимых и биодеградируемых материалов с заданными морфологическими, физико-химическими и биологическими характеристиками.

Ключевые слова: сканирующая зондовая нанотомография, нанопористость, трехмерные биосовместимые матрицы, спидроин.

INVESTIGATION OF NANO- AND MICROSTRUCTURE OF BIOMATERIALS FOR REGENERATIVE MEDICINE BY METHOD OF SCANNING PROBE NANOTOMOGRAPHY

Efimov A.E., Agapov I.I.

Laboratory of Bionanotechnology, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. To perform a study of three-dimensional micro- and nanostructure of porous biocompatible scaffolds and quantitative analysis of nanoscale porosity parameters. **Materials and methods.** Three-dimensional porous scaffolds made from spidroin rS1/9 (recombinant analog of spider dragline protein) were produced by salt leaching technique. Dimensions of macropores in produced three-dimensional scaffolds were in range from 200 to 400 microns. The study of three-dimensional structure of scaffolds was carried out by scanning probe nanotomography technique with the use of experimental setup combining ultramicrotome and scanning probe microscope. **Results.** Three-dimensional nanotomographical reconstruction of scaffold macropore wall structure is obtained. The formation of three-dimensional network of interconnected pores and channels with characteristic dimensions in range from 20 to 700 nm in the volume of macropore walls of studied scaffolds is observed. Mean pore diameter is 150 nm. Volume porosity of macropore walls is 22% while volume fraction of pores interconnected in large pore clusters is about 20% of all pore volume. **Conclusion.** Obtained as a result of the study quantitative characteristics of porous micro- and nanostructure of scaffolds show significant degree of nanoscale porosity and percolation of macropore walls what correlates with reported high efficiency of tissue

regeneration on such scaffolds implanted *in vivo*. Use of scanning probe nanotomography technique for analysis of characteristics and topology of micro- and nanopore systems enables to improve efficiency of development of novel biocompatible and biodegradable materials with predicted morphological, physical, chemical and biological characteristics.

Key words: scanning probe nanotomography, nanoporosity, three-dimensional biocompatible scaffolds, spidroin.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование микро- и наноструктуры полимерных и биополимерных материалов имеет ключевое значение для ряда задач в различных областях структурной биологии, медицинской диагностики, создания и изучения новых биологических материалов для заместительной и регенеративной медицины. При этом важнейшим требованием для микроскопических исследований подобных материалов (а также биологических объектов, гидратированных гелевых материалов и наноэмульсий) является сохранение и стабилизация ненарушенной нативной структуры на уровне индивидуальных макромолекул как при подготовке объектов, так и при самих измерениях.

Низкотемпературная микроскопия высокого разрешения на сегодняшний день является самым мощным инструментом для достижения этой цели. Применяемые в настоящее время для подобных исследований методы электронной микроскопии и электронной томографии кроме несомненных достоинств имеют и ряд недостатков и ограничений, вызванных физическими принципами измерений и формирования контраста в данных методах, а также чрезвычайно высокую стоимость оборудования для исследований и трудоемкость подобных работ [1, 2]. Данные ограничения особенно заметно проявляются в задачах анализа биологических и полимерных материалов, состоящих преимущественно из легких химических элементов. Методы сканирующей зондовой микроскопии – неразрушающего анализа структуры поверхности с наноразмерным разрешением – позволяют обойти такие ограничения электронной микроскопии, как нарушения структуры образцов, вызванных химической фиксацией образца, повреждения электронным пучком, слабый электронно-микроскопический контраст [3, 4].

Объединение техники ультрамикротомии с последовательным анализом наноструктуры поверхности после произведенного среза методом сканирующей зондовой микроскопии представляет перспективный подход к исследованию трехмерной наноструктуры широкого класса биологических и полимерных объектов и материалов. Комбинация данных техник в рамках одного интегрированного устройства (рис. 1) позволяет производить АСМ-измерения поверхности блока изучаемого материала без перемещения образца непосредственно после сверхтонкого среза в рабочем цикле ультрамикротомы [5]. В отличие от самих сверхтонких срезов на поверхности блока практически отсутствуют артефакты, возникающие при проведении механического среза (сжатие, растяжение, деформация и др.), что повышает точность и надежность проводимых измерений [6]. Для получения серии АСМ-изображений одного и того же участка поверхности производятся последовательные срезы образца с заданной толщиной



Рис. 1. Экспериментальная установка для сканирующей зондовой нанотомографии Ntega Tomo, комбинирующая ультрамикротом и сканирующий зондовый микроскоп

Ефимов Антон Евгеньевич – к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории бионанотехнологий ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. Агапов Игорь Иванович – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией бионанотехнологий того же центра.

Для корреспонденции: Агапов Игорь Иванович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 190-66-19. E-mail: igor_agapov@mail.ru.

Efimov Anton Evgenievich – Senior Research Fellow Laboratory of Bionanotechnology V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Agapov Igor Ivanovich – Professor, head of the laboratory of Bionanotechnology at the same center.

For correspondence: Agapov Igor Ivanovich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (499) 190-66-19. E-mail: igor_agapov@mail.ru.

(от 20 нм), и соответственно, АСМ-измерения морфологии поверхности и карт распределения физических свойств изучаемых объектов после каждого среза. Автоматизация и оптимизация измерительного цикла позволяет получать до 10 последовательных изображений в час и несколько десятков изображений в течение одного эксперимента. Данный метод сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ) позволяет восстанавливать трехмерные структуры объектов и получать информацию о трехмерной морфологии и локальном распределении ряда физических свойств, а также о трехмерном распределении компонентов (например, наночастиц и кластеров) в объеме нанокompозитных и биоматериалов [7–9]. Ниже мы приведем примеры применения этого нового метода к биологическим объектам и материалам.

На рис. 2 представлен пример трехмерного анализа структуры мембран цианобактерии *Synechococcus* [5]. Образцы цианобактерий для измерений были подготовлены методом заморозки при высоком давлении и залиты в эпоксидную смолу. На приведенном изображении визуализированы расположение и морфология концентрических мембран внутри объема бактерии. Данная информация является взаимодополняющей с данными стандартных электронно-микроскопических исследований. Однако большинство биомакромолекул (белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты) состоит из легких химических элементов (С, Н, О, N), которые слабо рассеивают электроны, что приводит к очень слабому контрасту на соответствующих электронно-микроскопических изображениях. АСМ-измерения биологических объектов после соответствующей подготовки и среза ультрамикротомом, напротив, позволяют исследовать архитектуру и локализацию макромолекулярных компонент в клетках [10–11]. Так, мембранные белки на приведенном томографическом изображении выглядят как зерна, включенные в мембранные слои. Таким образом, технология СЗНТ может служить мощным инструментом для изучения внутриклеточных наноструктур и макромолекулярных комплексов.

На рис. 3 приведен пример реконструкции трехмерной структуры биodeградируемого клеточного матрикса из поли-β-оксибутирата, полученного с помощью электроспиннинга [12]. Для выполнения срезов и измерений матрикс был залит в эпоксидную смолу, после чего была получена серия последовательных фазовых АСМ-изображений поверхности блока. На приведенной визуализации трехмерной морфологии выделены волокна поли-β-оксибутирата, в то время как окружающая их эпоксидная смола установлена прозрачной. Полученная реконструкция показывает, что полученные электроспиннингом волокна с диаметром 500–2000 нм,

переплетаясь, образуют трехмерную сетку с размером ячеек 2–7 микрон.

Выполнение качественных сверхтонких срезов поверхности при помощи ультрамикротомата требует, чтобы во время среза алмазным ножом не происходила пластическая деформация образца. Для ряда биологических образцов и мягких полимерных материалов с температурой стеклования T_g ниже комнатной это условие выполняется только при выполнении срезов при низкой температуре (криоультрамикротомия), когда и нож, и образец помещаются в специальную криокамеру, охлаждаемую жидким азотом. Для реализации технологии СЗНТ в криогенных условиях был разработан экспериментальный сканирующий зондовый микроскоп SNOTRA (рис. 4), интегрированный в криокамеру ультрамикротомата и позволяющий вы-



Рис. 2. Трехмерная визуализация плазматических мембран цианобактерии, $2,7 \times 2,5 \times 0,15 \text{ мкм}^3$ [5]

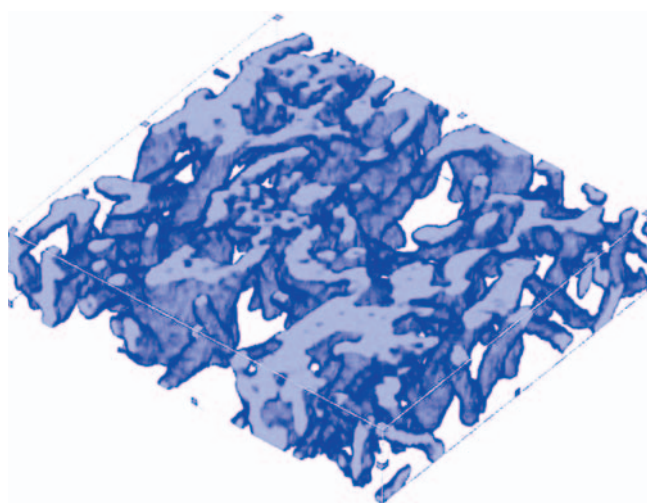


Рис. 3. Трехмерная реконструкция структуры биodeградируемого матрикса из поли-β-оксибутирата (20 срезов, $41,2 \times 34,1 \times 8,5 \text{ мкм}^3$) [12]

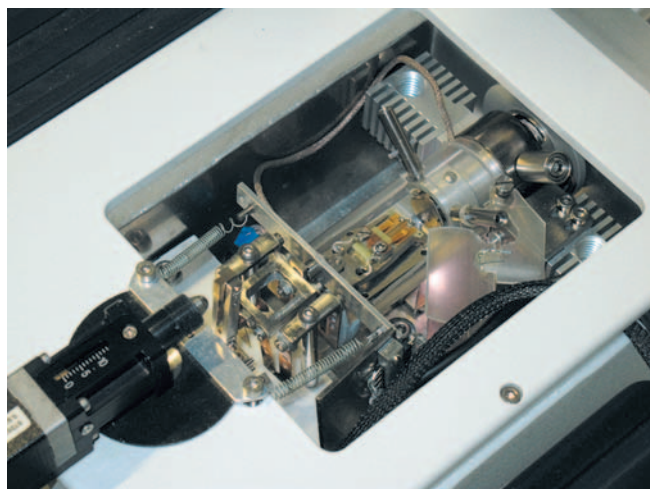


Рис. 4. Экспериментальная установка для низкотемпературной сканирующей зондовой нанотографии SNOTRA, комбинирующая криоультрамикротом и сканирующий зондовый микроскоп, расположенный непосредственно в криокамере Leica EM FC6

полнять измерения поверхности блока образца непосредственно после среза при низкой температуре (до $-190\text{ }^{\circ}\text{C}$) [13]. Использование данного прибора в совокупности с необходимыми технологиями подготовки образца (витрификация – замораживание при высоком давлении) позволит значительно расширить спектр применений метода СЗНТ для анализа нативных биологических структур и гидратированных материалов.

На рис. 5 представлена выполненная с помощью установки SNOTRA трехмерная реконструкция хитиновой структуры антенных сенсилл *Placodea* и *Coeloconica* паразитической осы *Cotesia glomerata* [14], предварительно замороженных при высоком давлении и залитых в эпоксидную смолу [13]. Полученные результаты позволяют изучать трех-

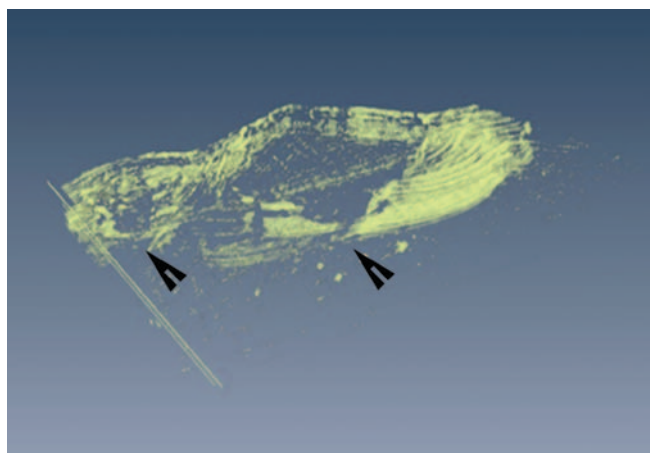


Рис. 5. Трехмерная модель организации хитиновой структуры антенных сенсилл *Placodea* и *Coeloconica* паразитической осы *Cotesia glomerata* ($12,5 \times 13,0 \times 0,7\text{ мкм}^3$, 11 срезов, толщина среза 70 нм). Стрелками указаны области выхода обеих сенсилл [13]

мерную организацию хитина и нервных клеток в сенсиллах антенны. Например, в данном случае было установлено, что обе сенсиллы одновременно проходят через кутикулу антенны к основному нервному каналу, что, в свою очередь, указывает на одновременную обработку сенсорной информации, детектируемой обеими сенсиллами [14].

Одним из перспективных направлений развития разрабатываемого метода нанотографии является визуализация и исследование трехмерных наноструктур, топологии и характеристик систем микро- и нанопор в объеме микро- и нанопористых полимерных биodeградируемых матрикс-носителей. Такие параметры, как размер, степень пористости, взаимосвязанность пор в объеме материала и отношение площади поверхности пор к занимаемому объему на микро- и наноуровне имеют значительное влияние на эффективность использования носителей из биodeградируемых материалов для задач регенеративной медицины, в частности на однородность распределения клеток в матриксе и эффективность регенерации нативной ткани *in vivo*. Системы взаимосвязанных пор в объеме обеспечивают необходимый обмен веществ между клетками в матриксах [15–18].

В данной работе представлены исследования структуры трехмерных матриксов из спидроина rS1/9 (рекомбинантного аналога белка паутины) [19–21]. Трехмерные матриксы из данного материала демонстрируют высокие биосовместимые свойства, повышенную адгезию и пролиферацию эукариотических клеток на их поверхности и в объеме. В процессе биodeградации после подкожной имплантации наблюдается биodeградация материала, сопровождающаяся неоваскуляризацией и неoinнервацией [19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение матриксов

Трехмерный матрикс из высокоочищенного лиофилизированного спидроина rS1/9 получали методом выщелачивания. Навеску 15 мг рекомбинантного спидроина rS1/9 растворяли в 50 мкл 10%-ного раствора лития хлористого в 90%-ной муравьиной кислоте в течение 30 мин при температуре $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Раствор центрифугировали 10 мин при $11\,300\text{ g}$, и 50 мкл супернатанта смешивали со 110 мг хлорида натрия с размером частиц от 200 до 400 мкм. Затем формировали диск диаметром 10 мм и толщиной примерно 1 мм, высушивали при комнатной температуре, обрабатывали 96%-ным этанолом в течение 120 мин, промывали дистиллированной водой в течение 120 мин, дегазировали и хранили в 96%-ном этаноле.

Сканирующая зондовая нанотомография

Для исследований трехмерной структуры матриксов использовалась экспериментальная установка Ntegra Tomo (NT-MDT, Москва), представляющая собой сканирующий зондовый микроскоп, интегрированный с ультрамикротомом Leica EM UC6 (Leica Microsystems GmbH, Австрия). Максимальная площадь сканирования поверхности составляет $95,0 \times 95,0$ мкм². АСМ-измерения проводились в полуконтактном режиме при скорости сканирования 1 Гц с использованием кремниевых зондов-кантилеверов NSC14 (MikroMasch Co., Эстония) с резонансной частотой 160 кГц и радиусом кривизны острия < 10 нм. Срезы образца выполнялись с использованием алмазного ножа UltraAFM 35 (Diatome AG, Швейцария) с шириной режущей кромки 2,5 мм. Перед выполнением срезов и измерений образцы матрикса заливались в эпоксидную смолу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 6, А приведено обзорное АСМ-изображение ($95,0 \times 95,0$ мкм²) поверхности блока залитого в эпоксидную смолу матрикса на основе спидроина rS1/9 после среза ультрамикротомом. На данном изображении видны пористые стенки матрикса толщиной от 5 до 15 микрон, разделяющие макропоры размером от 50 микрон и более, что согласуется с полученными ранее с помощью электронной и конфокальной оптической микроскопии данными о морфологии подобных матриксов [19, 21]. Ха-

рактерные вертикальные линии на изображении поверхности эпоксидной смолы являются следами от неоднородностей алмазного ножа ультрамикротомом, возникшими в процессе среза.

На рис. 6, Б представлено одно из АСМ-изображений поперечного среза стенки макропоры размером $25,0 \times 25,0$ мкм². Толщина стенки макропоры на данном участке составляет от 6 до 12 мкм. На изображении видно наличие в стенке макропоры значительного количества наноразмерных и субмикронных пор размерами от 25 до 700 нм. Статистический анализ серии двумерных АСМ-изображений с помощью программного пакета Image Analysis Nova 1.0.26.1443 позволяет определить для данных изображений распределение пор по размерам и степень пористости как отношение суммарной площади всех пор к общей площади поверхности среза стенки макропоры. Вычисленная таким образом степень пористости составляет 21,7% при среднем диаметре пор порядка 150 нм. Среднее количество пор на единицу площади составляет $3,81/\text{мкм}^2$.

Однако для определения параметров объемной пористости, и в особенности взаимосвязанности системы пор, обработки данных отдельных двумерных АСМ-изображений недостаточно, и необходим трехмерный анализ пористой структуры стенок макропор матрикса. Для выполнения трехмерной реконструкции структуры матрикса в объеме нами была получена серия из 25 АСМ-изображений топографии поверхности стенки макропоры после последовательных срезов ультрамикротомом толщиной в 100 нм.

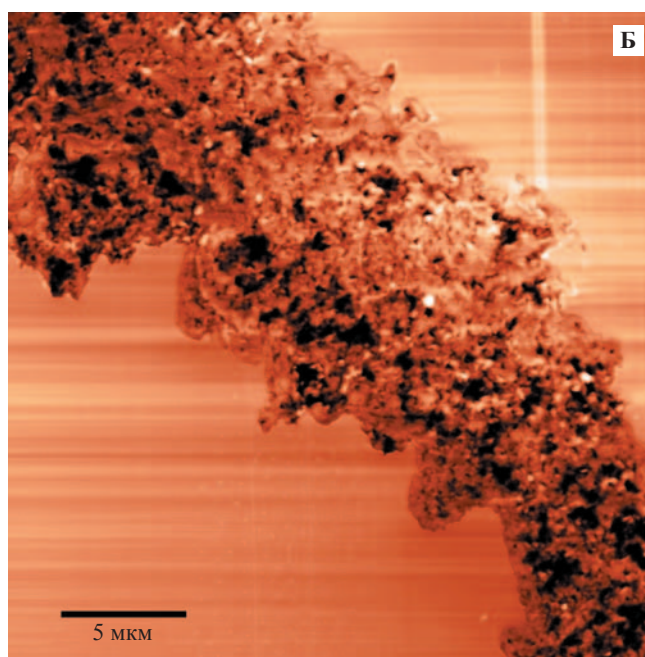
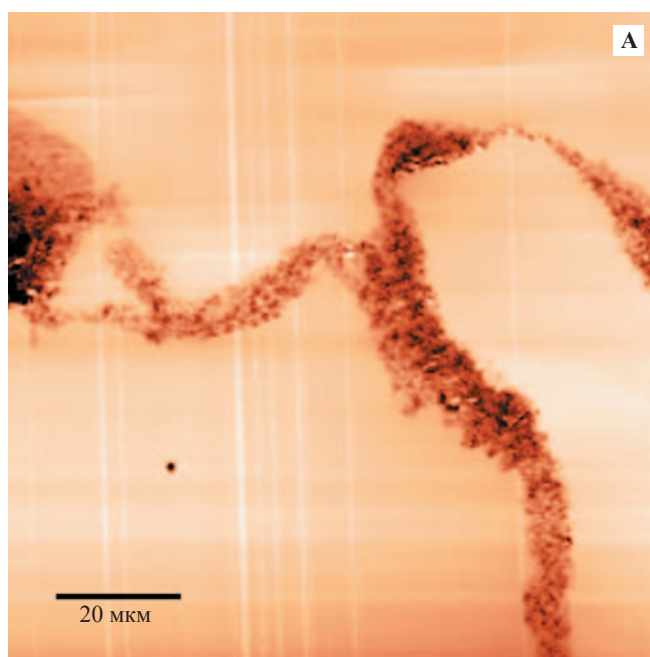


Рис. 6. АСМ-изображения топографии поверхности блока матрикса на основе спидроина rS1/9 после среза ультрамикротомом: А – размер скана $95,0 \times 95,0$ мкм², диапазон вариации высоты 300 нм; Б – размер скана $25,0 \times 25,0$ мкм², диапазон вариации высоты 100 нм

На рис. 7, А представлена трехмерная реконструкция стенки макропоры матрикса в объеме $16,0 \times 16,0 \times 2,5$ мкм, полученная с помощью программного пакета 3DConstructor Image Pro AMS 6.0 (MediaCybernetics, Inc.). Для получения данного изображения было выполнено совмещение всех полученных АСМ-изображений серии и визуализация в заданном объеме с учетом физических размеров вокселей (объемных пикселей), задаваемых соответственно толщиной срезов и разрешением исходных АСМ-изображений. Однако несмотря на достаточно высокий заданный коэффициент прозрачности материала (0,958), подобная прямая визуализация все же не позволяет проанализировать интересующие нас структуры пор внутри объема стенки.

На рис. 7, Б представлена визуализация пор в том же исследуемом объеме, полученная при помощи инвертирования и пороговой бинаризации исходных изображений. На данном изображении объем пор отмечен зеленым цветом, в то время как объем самого материала сделан невидимым. Численный статистический анализ полученных данных позволяет определить объемный коэффициент пористости стенки матрикса, который составляет 22%. Это согласуется со значением, которое мы получили при анализе исходных двумерных АСМ-изображений.

Данное значение объемной пористости превосходит стандартный объемный порог перколяции для трехмерных систем, составляющий 16% [22]. Это означает, что, согласно теории перколяции, при таком уровне объемной пористости заметная часть пор соединяется в перколяционные кластеры, размер которых может значительно превосходить характерные размеры единичных пор [23]. Используемое нами программное обеспечение позволяет выделить взаимосвязанные кластеры нанопор и определить их параметры путем построения соответствующих изоповерхностей в трехмерном объеме. Так, на рис. 7, В приведена визуализация типичного протяженного кластера пор в том же исследуемом объеме, который соединяет поры вдоль всей длины данного участка стенки макропоры. Длина данного кластера составляет около 22 мкм при общей площади поверхности 253 мкм². Статистический анализ подобных кластеров позволяет определить, что в среднем объем нанопор, соединенных в подобные кластеры наноканалов, составляет 4,4% от общего объема материала или, соответственно, около 20% от объема всех нанопор.

ОБСУЖДЕНИЕ

Такие характеристики, как трехмерное распределение, средние размеры, степень пористости и степень взаимосвязанности субмикронных пор и нанопор в объеме стенок макропор матрикса, име-

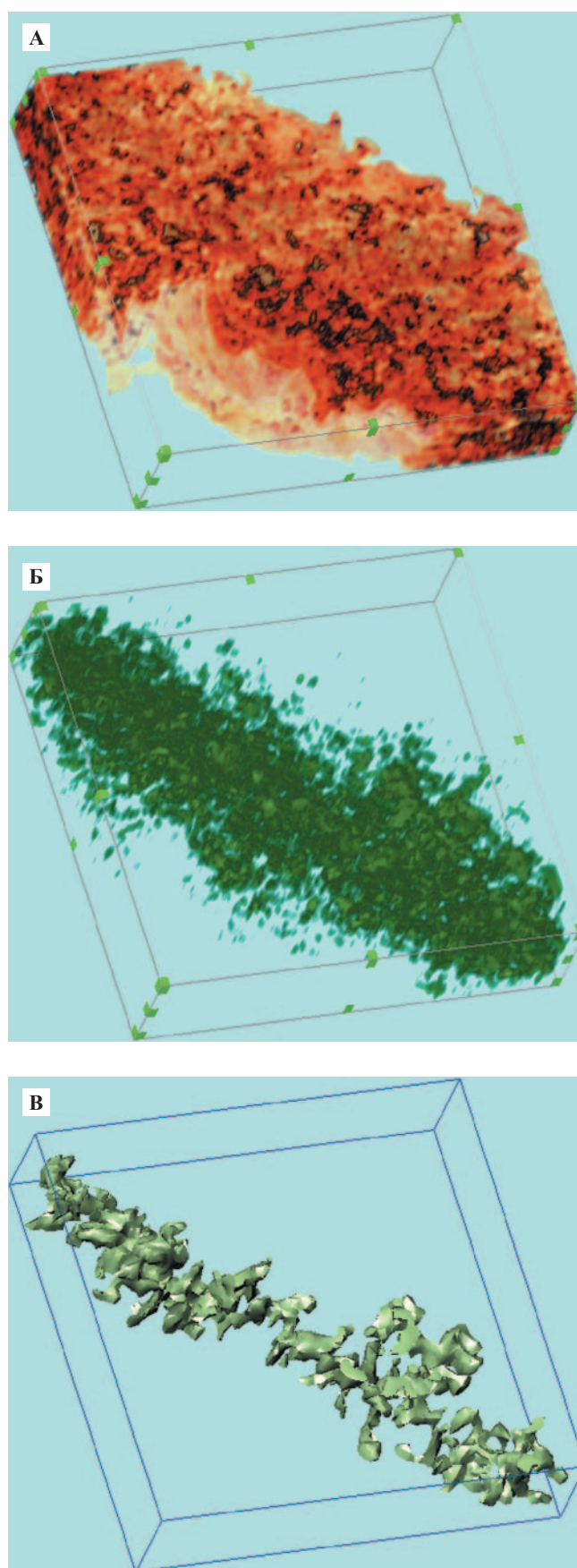


Рис. 7. Трехмерная реконструкция структуры стенки макропоры матрикса, $16,0 \times 16,0 \times 2,5$ мкм³: А – визуализация объема материала; Б – визуализация объема нанопор; В – протяженный кластер взаимосвязанных нанопор

ют важнейшее значение для его биологических свойств и возможностей применения в целях регенеративной медицины.

Определенные нами параметры пористости позволяют предположить, что стенки подобного матрикса имеют высокую степень проницаемости для жидкостей, в том числе для продуктов обмена веществ клеток *in vitro* и *in vivo*. Существование в матриксе пор со средними размерами около 150 нм позволяет обеспечить проникновение глубоко в матрикс аминокислот, пептидов и других функционально активных веществ. Мы предполагаем, что именно формирование наблюдаемой нами связанной системы нанопор в стенках матриксов из спидроина rS1/9 является одним из ключевых факторов, обеспечивающих высокую эффективность неоваскуляризации и неоиннервации, наблюдаемых при имплантации подобных матриксов *in vivo* [18].

Данное обстоятельство делает пористые матриксы на основе спидроина rS1/9 одними из наиболее перспективных кандидатов для использования в биологических и медицинских приложениях для регенерации тканей.

Отработанная нами методология исследования количественных характеристик и топологии систем субмикронных пор и нанопор при помощи сканирующей зондовой нанотомографии применима как к биополимерным и биосовместимым материалам, так и к другим пористым полимерным материалам: фильтрационные и каталитические мембраны, применяемые для решения ряда задач в сфере медицинской биотехнологии, энергетики и экологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе представлено исследование методами СЗМ и СЗНТ трехмерных структур мягких микропористых биополимерных матриксов. Для исследований использованы трехмерные биополимерные матриксы на основе рекомбинантного спидроина rS1/9. 3D-реконструкция объемной структуры с помощью сканирующей зондовой нанотомографии демонстрирует, что в объеме стенок макропор исследуемых матриксов существует трехмерная сеть сообщающихся пор и каналов размерами от 20 до 700 нм. Объемный коэффициент пористости стенок макропор составляет 22%, при этом объемная доля пор, взаимосвязанных между собой и соединяющихся в кластеры, составляет порядка 20% от объема всех пор.

Полученные результаты демонстрируют, что разработанный метод сканирующей зондовой нанотомографии может быть использован для визуализации и исследования трехмерных нативных наноструктур в объеме микро- и нанопористых полимерных биodeградируемых матриксов-кле-

точных носителей. Использование метода сканирующей зондовой нанотомографии для анализа характеристик и топологии систем микро- и нанопор позволит повысить эффективность разработок по созданию новых биосовместимых и биodeградируемых материалов с заданными физико-химическими и биологическими характеристиками.

Коллектив авторов выражает благодарность Владимиру Богушу (ФГУП «ГосНИИГенетика») за предоставленные образцы спидроина I для получения матриксов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pilhofer M, Ladinsky MS, McDowell AW, Jensen GJ. Bacterial TEM: new insights from cryo-microscopy. *Methods Cell Biol.* 2010; 96: 21–45. doi: 10.1016/S0091-679X(10)96002-0.
2. Bouchet-Marquis C, Hoenger A. Cryo-electron tomography on vitrified sections: a critical analysis of benefits and limitations for structural cell biology. *Micron.* 2011; 42 (2): 152–162. doi: 10.1016/j.micron.2010.07.003.
3. Matsko N. Atomic force microscopy applied to study macromolecular content of embedded biological material. *Ultramicroscopy.* 2007; 107: 95–105. doi: 10.1016/j.ultramicro.2006.05.009.
4. Gallyamov MO. Scanning Force Microscopy as Applied to Conformational Studies in Macromolecular Research. *Macromolecular Rapid Communications.* 2011; 32 (16): 1210–1246. doi: 10.1002/marc.201100150.
5. Efimov AE, Tonevitsky AG, Dittrich M, Matsko NB. Atomic force microscope (AFM) combined with the ultramicrotome: a novel device for the serial section tomography and AFM/TEM complementary structural analysis of biological and polymer samples. *Journal of Microscopy.* 2007; 226 (3): 207–217.
6. Walther P, Müller M. Biological ultrastructure as revealed by high resolution cryo-SEM of block faces after cryo-sectioning. *Journal of Microscopy.* 1999; 196 (3): 279–287.
7. Alekseev A, Efimov A, Lu K, Loos J. Three-dimensional electrical property reconstruction of conductive nanocomposites with nanometer resolution. *Advanced Materials.* 2009; 21 (48): 4915–4919.
8. Mochalov KE, Efimov AE, Bobrovsky AY, Agapov II, Chistyakov AA, Oleinikov VA, Nabiev I. High-resolution 3D structural and optical analyses of hybrid or composite materials by means of scanning probe microscopy combined with the ultramicrotome technique: an example of application to engineering of liquid crystals doped with fluorescent quantum dots. *Proceedings SPIE.* 2013; 8767: 876708. doi:10.1117/12.2017088.
9. Mochalov KE, Efimov AE, Bobrovsky A, Agapov II, Chistyakov AA, Oleinikov VA et al. Combined Scanning Probe Nanotomography and Optical Microspectroscopy: A Correlative Technique for 3D Characterization of Nanomaterials. *ACS Nano.* 2013; 7 (10): 8953–8962. doi: 10.1021/nn403448p.

10. Matsko N. Atomic force microscopy applied to study macromolecular content of embedded biological material. *Ultramicroscopy*. 2007; 107: 95–105.
11. Matsko N, Mueller M. AFM of biological material embedded in epoxy resin. *J. Struct. Biol.* 2004; 146: 334–343.
12. Василец ВН, Казбанов ИВ, Ефимов АЕ, Севастьянов ВИ. Разработка новых методов формирования имплантационных материалов с использованием технологий электроспиннинга и биопринтирования. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 9 (2): 47–53. Vasilets VN, Kazbanov IV, Efimov AE, Sevastianov VI. New methods for implant matrix formation based on electrospinning and bioprinting technologies. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2009; 9 (2): 47–53.
13. Efimov AE, Gnaegi H, Schaller R, Grogger W, Hofer F, Matsko NB. Analysis of native structure of soft materials by cryo scanning probe tomography. *Soft Matter*. 2012; 8: 9756–9760. doi:10.1039/c2sm26050f.
14. Bleeker MAK, Smid HM, Van Aelst AC, Van Loon JJA, Vet LEM. Antennal Sensilla of Two Parasitoid Wasps: A Comparative Scanning Electron Microscopy Study. *Microsc. Res. Techniq.* 2004; 63 (5): 266–273.
15. Mandal BB, Kundu SC. Cell proliferation and migration in silk fibroin 3D scaffolds. *Biomaterials*. 2009; 30: 2956–2965.
16. Gao J, Crapo PM, Wang Y. Macroporous elastomeric scaffolds with extensive micropores for soft tissue engineering. *Tissue Eng.* 2006; 12: 917–925.
17. Ho MH, Kuo PY, Hsieh HJ, Hsien TY, Hou LT, Lai JY, Wang DM. Preparation of porous scaffolds by using freeze-extraction and freeze-gelation methods. *Biomaterials*. 2004; 25: 129–138.
18. Zong X, Bien H, Chung CY, Yin L, Fang D, Hsiao BS et al. Electrospun fine-textured scaffolds for heart tissue constructs. *Biomaterials*. 2005; 26: 5330–5338.
19. Moisenovich MM, Pustovalova O, Shackelford J, Vasiljeva TV, Druzhinina, TV, Kamenchuk YA et al. Tissue regeneration in vivo within recombinant spidroin 1 scaffolds. *Biomaterials*. 2012; 33 (15): 3887–3898.
20. Bogush VG, Sokolova OS, Davydova LI, Klinov DV, Sidoruk KV, Esipova NG et al. A novel model system for design of biomaterials based on recombinant analogs of spider silk proteins. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2009; 4: 17–27.
21. Moisenovich MM, Pustovalova OL, Arhipova AY, Vasiljeva TV, Sokolova OS, Bogush VG et al. In vitro and in vivo biocompatibility studies of a recombinant analogue of spidroin 1 scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2011; 96 (1): 125–131.
22. Scher H, Zallen R. Critical density in percolation processes. *J. Chem. Phys.* 1970; 53: 3759–3761.
23. Hunt A, Ewing R. Percolation Theory for Flow in Porous Media. *Lect. Notes Phys.* Springer: Berlin Heidelberg, 2009; 771.

Статья поступила в редакцию 1.07.2014 г.

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-117-125

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО АППАРАТА МЕДИЦИНСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Осетрова О.В.

Отдел подготовки научных и медицинских кадров ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Представлена структура методологического аппарата диссертационного исследования. Раскрыто содержание основных структурных элементов при изложении общей характеристики работы: заглавие диссертации; замысел и актуальность исследования; противоречие и постановка проблемы; объект и предмет исследования; цель, гипотеза, задачи; новизна, теоретическая и практическая значимость; положения, выносимые на защиту. Показаны особенности формирования методологического аппарата для медицинских исследований. Предложены тесты по отработке практических навыков при формулировании отдельных методологических понятий. Содержание представленного материала может служить методологическим ориентиром для исследователей с целью научной корректировки основных мыслей, отражающих в обобщенной форме основные понятия и связи между ними.

Ключевые слова: исследование, методологический аппарат, структурные элементы.

FEATURES OF METHODOLOGIES OF THESIS IN MEDICINE

Osetrova O.V.

Training department of scientific and medical personnel V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The structure of methodologies of the dissertation research (thesis) is given. Disclosure of the main structural elements in presenting the general characteristics of the study: the title of the dissertation; aim and relevance of the study; contradiction and problem statement; object and subject of the study; aim and hypothesis; novelty, theoretical and practical importance; provisions for the defense. The features of the formation of methodologies for medical research are shown. Tests to practice in formulating some methodological concepts are proposed. The content of the material presented can serve as a methodological guideline for scientific researchers to adjust basic ideas, reflecting the main concepts and relationship between them in a generalized form.

Key words: research, methodologies, structural elements.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее важным направлением в организации работы над диссертацией является формирование методологического аппарата исследования, то есть его проектирование. Этап проектирования ориентирован на результат – построение научной гипотезы исследования, которая будет подвергнута проверке на технологическом этапе и в последующем аналитически оценена на рефлексивном этапе для ее использования в качестве нового научного знания [1].

С позиции науковедения понятие «методология науки» представляет собой систему организации и построения исследовательской деятельности. В связи с этим методологический аппарат имеет свою структуру и содержание, знание которых и способность их правильного представления характеризуют качество выполняемого исследования. Поэтому дипломированному врачу, занимающемуся профессионально исследовательской работой,

необходимо в совершенстве владеть методологическим аппаратом, то есть уметь корректно описать содержание его структурных компонентов, продумывая и осмысливая каждый из них.

Медицинская наука включает комплекс дисциплин, каждая из которых имеет свои конкретные направления, объекты и предметы исследования, свои специфические пути и методы решения научных задач. Поэтому научные труды в области медицины по своему характеру и генеральному направлению исследования могут охватывать сферу как медицинских теоретических, так и профилактических или клинических исследований. При этом нередко такие исследования выполняются «на стыке» с другими областями естественных, технических или гуманитарных наук (химия, биология, физика, психология, социология и др.).

Целью настоящей публикации является изложение требований к структуре и содержанию мето-

дологического аппарата медицинской диссертации для преодоления трудностей исследователей в выполнении разделов «Введение» диссертации и «Общая характеристика работы» в автореферате.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа – методологически правильно организованное обоснование результата исследования, то есть доказательства положений, выносимых на защиту диссертации. Результат исследования определяет все ее разделы и связи между ними. Поэтому без знания результата нельзя оценивать ни всю научную работу, ни ее фрагменты.

Являясь теоретической разработкой по конкретной теме, научное исследование основывается на результатах, полученных с помощью доказательств [2].

К основным признакам, характеризующим научную работу, относятся:

- актуальность исследуемого вопроса;
- выявление новых данных о ранее изученной проблеме, которые дают основание на иную, чем прежде, трактовку;
- доказательность выдвигаемых исследователем положений;
- новизна полученных результатов;
- доказательность сформулированных выводов.

При отсутствии в исследовании одного из указанных признаков выполненная разработка вопроса не может быть классифицирована как научное исследование.

Научная работа состоит из непосредственно процесса исследования разрабатываемой проблемы, который имеет своей целью всестороннее ее изучение и включает:

- сбор материалов, характеризующих исследуемую проблему;
- накопление фактических данных о ней и их систематизацию;
- выработку определенных представлений о проблеме, позволяющих выдвинуть конкретную гипотезу;
- проверку сформулированных диссертантом положений экспериментальным путем или на практике;
- анализ и обобщение полученных данных.

Существуют три классификации научных исследований по их направленности (теория – практика),

к одной из которых рекомендуется отнести свое исследование.

1. Фундаментальные исследования, направленные на разработку и развитие теоретических концепций медицины (биологии, фармации, психологии) как науки, ее методологии (учение о принципах построения, формах организации и способах научного познания), научного статуса, ее истории. Результаты фундаментальных исследований не всегда находят прямой выход в практическое здравоохранение.
2. Прикладные исследования решают практические задачи медицинской отрасли или теоретические вопросы практического направления.
3. Научные разработки непосредственно обслуживают медицинскую (фармацевтическую, биологическую, психологическую) практику. Результатом разработок является методическое обеспечение учебного процесса: программы, пособия, рекомендации, инструкции и т. д.

Все исследования условно разделяются на работы с прогнозируемым и непрогнозируемым результатом. Первый тип исследований выбирает подавляющее большинство аспирантов («Судебно-медицинская экспертиза повреждений от огнестрельного оружия типа...»; «Оценка воздействия вещества Н на организм»). Второй тип тем относится к разработке новых препаратов, вариантов операций, к оценке роли каких-либо факторов в патогенезе заболевания. Если предлагаемый Вами новый метод лечения не выявит преимуществ перед существующими, это будет иметь определенное значение для науки, но диссертации не получится, так как отсутствует результативность и практическая значимость полученных результатов. Этот тип исследований проигрышный для аспирантов и выигрышный для соискателей – врачей из практического здравоохранения, которые в процессе работы уже получили определенные подтверждения эффективности разрабатываемого метода, и только потом сформулировали тему диссертации.

Диссертационные исследования могут быть направлены:

- на выявление новых факторов и их анализ (для кандидатских диссертаций), когда основным результатом должны явиться некие новые явления;

Осетрова Ольга Вениаминовна – зав. отдел подготовки научных и медицинских кадров ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Осетрова Ольга Вениаминовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. 8 (499) 193-36-37.

Osetrova Olga Veniaminovna – Head training department of scientific and medical personnel V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Osetrova Olga Veniaminovna. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. 8 (499) 193-36-37.

- проверку гипотез (для докторских диссертаций), когда основным результатом являются новые объяснения механизма развития уже известных явлений; обычно это экспериментальные работы.

Однако и в исследованиях первого направления нужно стремиться в начале работы сформулировать гипотезу (предположение, прогноз чего-либо, которые требуют доказательств). Например, формулировка гипотезы: «Сравнительная оценка качества жизни при использовании тех или иных принципов лечения больных (с конкретной патологией)» позволяет выбрать методику лечения с максимальным положительным результатом и минимумом осложнений. Формулировка гипотезы помогает диссертанту выполнять исследование более целенаправленно, избегать лишней работы, оперативнее ориентироваться в проблеме.

При выполнении диссертации необходимо руководствоваться основными методологическими требованиями:

- к выбору темы и заглавию диссертации;
- актуальности и проблеме исследования;
- объекту и предмету исследования;
- цели, построению гипотезы и задачам;
- новизне исследования и положениям, выносимым на защиту;
- теоретической и практической значимости научной работы.

Общие рекомендации к выбору темы и заглавию диссертации

Правильный выбор темы – определяющий этап, от которого зависит выполнение исследования в целом. Заглавие диссертации в ходе исследования может корректироваться, что отражает естественный процесс научного поиска. Однако следует учитывать, что тема отражает главное, о чем говорится в диссертации: материал, отобранный и организованный согласно цели и задачам исследования, предмет изучения и основной результат. Сложность в формулировании заглавия заключается в том, что на этапе планирования диссертации исследователем еще не получен основной научный результат, а только имеется предположение о нем. Поэтому заглавие диссертации в начале научной работы может быть рабочим и окончательно формулируется при завершении исследования.

При выборе темы рекомендуется наряду с информационным поиском неоднократно проводить обсуждение планируемой диссертации в научном коллективе, привлекая также специалистов из практического здравоохранения, прежде чем утверждать ее на ученом совете. Коллективные обсуждения помогут уточнить направление исследования и сократить период работы над диссертацией. Важно, чтобы направление исследования соответствовало профилю базового образования диссертанта и опыту практической работы.

При выборе темы кандидатской диссертации следует руководствоваться следующими критериями.

1. Тема диссертации должна быть актуальной и направленной на решение важной теоретической задачи для медицинской науки и практической задачи для здравоохранения, когда, например, предусматривается не только разработка комплекса мер по снижению конкретной заболеваемости, но и подтверждается целесообразность предложенного лечения, которое менее затратно, менее травматично и способствует скорейшему выздоровлению пациента, то есть экономически выгодно, так как возвращает трудоспособное население к профессиональной деятельности вместо оплаты листов нетрудоспособности и оформления инвалидности.
2. Заглавие должно состоять из краткой формулировки с использованием понятных терминов. Следует избегать сокращений, устаревших терминов и не рекомендуется употреблять неопределенные выражения («Некоторые вопросы ...», или «К вопросу ...»).
3. Тема диссертации не должна быть слишком объемной по замыслу. Например, тема «Клиника, патогенез и хирургическое лечение врожденных пороков сердца» всесторонне рассматривает несколько направлений и рекомендуется к исполнению как комплексная для научного коллектива, но не для инициативного исследования.
4. Количество материала должно быть достаточным, чтобы достоверно отражать результаты выполненного исследования. Тема не должна быть и слишком узкой, с проблемой, не интересующей профессиональное сообщество ученых-медиков.
5. Для точного выбора заглавия темы рекомендуется правильно определить ключевые слова к диссертации, то есть дать ответ на два вопроса: о чем говорится и что утверждается. Например, в заглавии диссертации «*Разработка восстановительного комплекса для больных с обструктивной болезнью легких*» в первой части заглавия, выделенной курсивом, сформулировано утверждение, во второй части – отражены объект и предмет исследования (о чем говорится).
6. При выборе темы диссертации необходимо строго руководствоваться той специальностью, по которой обучается аспирант или прикреплен для выполнения диссертации врач. По этой специальности сдается кандидатский экзамен, а шифр диссертации должен соответствовать шифру диссертационного совета по месту представления диссертации к защите. При выполнении диссертации на стыке специальностей второй шифр выставляется на титульном листе рукописи, если указан второй научный руководитель по этой специальности.

Характеристика актуальности и проблемы исследования

В начале каждой диссертации излагается обоснование *актуальности* темы исследования, предусматривающей ответ на вопросы:

- Чем тема интересна для выполнения научного исследования?
- Почему новые научные знания, которые Вы предполагаете получить, необходимы для медицинской практики, а в медицинской науке они отсутствуют?
- Какова цель планируемого исследования?

Требуется различать понятия «актуальность направления» исследования и «актуальность темы» исследования в диссертации. Необходимо обосновывать актуальность не направления исследования в конкретной области, а выбранной темы, подтверждая, что именно данная тема, а не какая-либо иная из этого направления наиболее актуальна.

Актуальность темы характеризуется как способность результатов конкретной работы быть применимыми для решения достаточно значимых научно-практических задач в здравоохранении. Поэтому при характеристике актуальности исследования целесообразно привести ссылки на нормативно-законодательные документы.

При описании актуальности темы рекомендуется:

1. Указать степень разработанности темы (с подтверждением данных из научной литературы: что сделано исследователями-предшественниками).
2. Кратко охарактеризовать необходимость проведения исследования для решения конкретной проблемы в здравоохранении конкретного региона РФ.
3. Четко разграничить понятия «актуальность» и «новизна» исследования. Иногда диссертанты усматривают актуальность своего результата в том, что впервые излагают научные данные о нем. Но написание «впервые» может и не иметь никакого значения для решения научно-практической задачи в здравоохранении.

Таким образом, излагая актуальность темы, исследователь определяет в диссертации место планируемых к выполнению исследований среди подобных научных работ в этой же области: что не раскрыто, что предстоит сделать. Так формируется научное противоречие, которое является важной логической формой развития познания. Научные теории развиваются в результате раскрытия и разрешения противоречий, обнаруживающихся в предшествующих теориях или в практической деятельности врачей. Противоречие является основанием для разработки *проблемы* исследования («знания о

незнании») как объективно возникающего вопроса, решение которого значимо и для практики, и для науки.

Содержание проблемы включает:

- постановку вопросов и вычленение главного из них;
- оценку проблемы, включающую определение необходимых условий, ресурсного обеспечения, методов исследования;
- обоснование проблемы, то есть доказательство необходимости ее решения, научной и практической ценности ожидаемых результатов.

Определение объекта и предмета исследования

Особенности выполнения диссертации во многом определяются объектом и предметом научного исследования. *Объект* в исследовании является частью практики или научного знания, которую диссертант изучает. Объект существует в любом исследовании, определен он исследователем или нет. Начиная диссертацию, не установивший четко объект исследования своей диссертации, может переклеститься на объект иной специальности либо в рамках медицинской науки, либо другой отрасли наук. Например, такой распространенный в настоящее время объект исследования, как «качество жизни», изучается как в медицине, так и в социологии, психологии, экономике, педагогике.

Под объектом в науке понимается совокупность знаний, раскрывающих сущность предметов и явлений окружающей среды, изучаемой конкретной наукой. Объект в медицинских исследованиях может определяться как жизнедеятельность человека или коллектива в норме и патологии, изучаемая с целью выявления причин возникновения и закономерностей развития патологических процессов, способов профилактики, лечения заболеваний, реабилитации больных и разработки наиболее эффективных мероприятий для сохранения и укрепления здоровья населения и условий жизни общества [2].

Объектом клинических медицинских специальностей является патогенез, диагностика и методы лечения определенной группы патологических состояний и болезней, изучением которой занимается конкретная специальность: хирургия, кардиология, офтальмология, психиатрия и т. д. (около 60 специальностей). Объектом нормальной физиологии являются функции нормального организма человека и их внутренней взаимосвязи и взаимодействия с факторами среды. Объектом патологической физиологии – изменения и нарушения функции организма человека в результате того или иного патологического процесса, происходящего в нем, или под воз-

действием экстремальных факторов окружающей среды.

Предметом исследования является конкретный аспект или позиция, с которой диссертант изучает объект, выделяя при этом его наиболее существенные признаки (по мнению исследователя). Каждая научная специальность в области медицины имеет свой специфический предмет исследования, который характеризует степень научной разработки объекта в рамках конкретного медицинского направления. Однако один предмет исследования может иметь большое значение и представлять интерес для нескольких медицинских специальностей или научных направлений. Например, одним предметом научных исследований – «сердечно-сосудистая патология» занимаются специалисты в области кардиологии, хирургии, педиатрии, восстановительной медицины.

Предмет исследования в диссертации часто совпадает с ее заглавием, или они очень близки по звучанию: «Хирургическая тактика лечения ... как условие (способ, повышение эффективности) ...».

Предмет науки тесно связан с ее объектом и существенно от него отличается. Если объект науки определяет генеральное направление исследования в конкретной отрасли знаний и ее задачи на долгосрочную перспективу, то предмет науки дает представление о степени разработанности конкретного вопроса по изучению объекта, обусловленного реально существующими для этого возможностями на определенном этапе развития данной науки.

На современном этапе развития медицинской науки, когда стало возможным выявлять глубинные процессы, происходящие в человеческом организме не только на внутриклеточном, но и на молекулярном уровне, предметом медицинской науки становится установление закономерностей развития отдельных процессов, протекающих как в здоровом, так и больном организме. С этой целью требуется поиск или модификация целенаправленных методов управления процессами, протекающими в организме, способствующих наиболее эффективной профилактике патологических изменений и состояний.

Таким образом, предмет медицинских исследований может быть определен как показатель степени разработанности объекта на определенном этапе развития медицинской науки, обусловленный наличием соответствующих научных, технических и методических предпосылок, то есть конкретно существующими возможностями познания объекта медицинской науки.

На основе объекта и предмета исследования определяется цель научной разработки, формулируются задачи и гипотеза исследования.

Характеристика цели, гипотезы и задач исследования

Цель исследования представляет собой утверждение, которое должно быть научно обосновано в результате выполненной научной работы. Цель исследования формулируется для того, чтобы информировать читателя, какие научные результаты будут излагаться и обосновываться в данной работе. Цель должна быть согласована с заглавием работы и с основным научным результатом.

Требование к постановке цели научной работы состоит в следующем: цель исследования должна быть редукцией (сведением) основного вопроса к вспомогательным вопросам, ответы на которые непосредственно дадут возможность получить ответ на основной вопрос. Цель определяет планируемый научный результат – новые научные знания, которые являются итогом любой диссертации [3].

После формулирования цели исследования выдвигается *гипотеза* или научное предположение о том, при каких условиях проблема исследования и поставленная цель будут успешно выполнены.

Научная гипотеза выступает в двух формах:

- как предположение о той или иной форме связи между наблюдаемыми явлениями и процессами (описательная гипотеза);
- как предположение о связи между наблюдаемыми явлениями, процессами и их внутренней основой (объяснительная гипотеза).

В медицинских клинических исследованиях гипотеза может выдвигаться по отношению к разработке новых способов и методов лечения, которые при их внедрении могут оказаться более результативными и экономичными. В случае подтверждения гипотеза становится новым научным знанием (перерастает в «новизну исследования»). В случае неподтверждения прежняя гипотеза отвергается и строится новая гипотеза.

Таким образом, гипотеза является моделью предполагаемого научного знания. При этом следует учитывать условия состоятельности гипотезы:

- гипотеза должна объяснять все явления и процессы, для анализа которых она выдвигается;
- гипотеза должна быть проверяемой;
- гипотеза должна быть максимально простой.

Задачи формулируются из поставленной цели и гипотезы исследования: что нужно сделать, чтобы получить конкретный научный результат.

Содержание задач медицинской науки ориентировано:

- на сохранение и укрепление здоровья населения;
- предупреждение заболеваний с помощью профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- разработку лечебных мероприятий при наиболее частой сердечно-сосудистой патологии, онколо-

гических заболеваниях и депрессивных состояниях.

Задачи могут быть равнозначными для выполнения поставленной цели или вытекать одна из другой, конкретизируя предыдущую.

Сформулированные диссертантом задачи фактически представляют собой общий план исследования. В них должно быть отражено все, что предполагает выполнить исследователь для успешного достижения поставленной цели [4]. Например, цель диссертации: «Разработка в эксперименте на собаках нового хирургического метода лечения при портальной гипертензии». Вытекающие задачи:

1. Создание экспериментальной модели портальной гипертензии.
2. Разработка (детальная) технической стороны предлагаемой операции.
3. Отбор максимально доказательных результатов, определяющих эффективность предлагаемой операции.
4. Изучение непосредственных и отдаленных результатов новой операции.

В самом общем виде задачи медицинской науки определяются как:

- выявление закономерностей процессов, происходящих в организме человека, в том числе и причин возникновения в нем патологических изменений и состояний;
- изыскание наиболее эффективных способов и средств для их предупреждения и устранения.

Тестовые задания по отработке понятий «Цель» и «Задачи» исследования размещены в приложении [5].

Характеристика научной новизны исследования и положений, выносимых на защиту

Характеризуя *научную новизну* исследования, целесообразно ориентироваться на тезис: что отличает результат данной работы от результатов других авторов этого направления исследования.

К числу признаков, характеризующих научную новизну диссертации, относятся:

- постановка новой научной проблемы;
- введение новых научных категорий и понятий, развивающих представления о данной отрасли знания;
- раскрытие новых закономерностей протекания естественных и общественных процессов;
- применение новых методов, инструментов, аппаратов и приборов исследования;
- разработка и научное обоснование предложений об обновлении объектов, процессов и технологий, используемых в здравоохранении;
- развитие научных представлений об окружающем мире.

При изложении научной новизны результатов проводимого исследования следует:

- указать отличие планируемых результатов от опубликованных в научной литературе;
- классифицировать степень новизны: впервые на каком уровне (региональном, всероссийском, международном) получено (усовершенствовано) ..., обеспечившее дальнейшее развитие ...;
- раскрыть сущность новых результатов: научная значимость результатов выполненной диссертации определяется тем, насколько они развивают научные представления о том или ином явлении или процессе, проясняют их сущность, способствуют развитию науки, постановке новых исследований.

Рекомендуется использовать такие формулировки научной новизны результатов исследования: разработаны основы (чего-то), раскрыты (состав и структура чего-либо), обоснованы (положения о том-то), определены условия (того-то), выявлены (показатели чего-либо), установлены (критерии того-то), описана (теоретическая модель) и т. д.

Следует руководствоваться направлениями деятельности, при которой могут быть получены новые научные результаты:

- исследование новой предметной области;
- применение новых технологий (методов или средств познания) к ранее исследованной предметной области;
- исследование новой предметной области одновременно с применением новых технологий.

Примерами конструкции новизны результата исследования могут служить: модели, алгоритм, аппарат, механизмы, классификации, принципы, критерии, система понятий, методики, приемы, схемы, структуры, стратегии, программы.

Основное правило при изложении новизны исследования: исключена замена новизны результатов диссертации новизной области исследования или новизной постановки проблемы в работе.

Тестовые задания по отработке понятия «Новизна исследования» размещены в приложении [5].

Излагая содержание *положений, выносимых на защиту*, необходимо знать, что каждое из положений является самостоятельным утверждением, состоящим из нескольких предложений, а не представлено лишь его названием. На защиту выносятся положения согласно сформулированным задачам исследования. Примерами конструкции положений, выносимых на защиту, могут служить: совокупность принципов, система требований, условия осуществления чего-либо, построение модели, критерии эффективности и т. д.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость излагается согласно гипотезе (предположению) и последующей ее экспериментальной проверке в соответствии с задачами исследования. Когда гипотеза подтверждается, она становится фактом, концепцией, тактикой. Следует отличать понятие «новизна исследования» от «теоретической значимости», которая предполагает детализацию – в какой области конкретных знаний вновь созданные научные данные могут быть использованы и к каким научным знаниям они являются дополнением, разъяснением (например: «Полученные результаты являются дополнением к теории ...»).

Рекомендуется указать, по каким направлениям медицинской науки, в какой форме могут быть использованы результаты выполненного исследования.

Характеристика *практической значимости* исследования осуществляется по двум направлениям. Первое связано с полученными научными данными, второе – с используемой методикой. Практическая значимость результатов исследования может заключаться в возможности:

- решения конкретной практической задачи в здравоохранении;
- проведения дальнейших научных исследований;
- использования полученных данных в процессе подготовки специалистов.

Чтобы оценить практическую значимость исследования, требуется определить, какой характер имеет научная работа.

Если диссертация носит методологический характер, то практическая значимость может выражаться:

- в публикации основных результатов исследования в монографиях, учебниках, научных статьях;
- в наличии авторских свидетельств, актов о внедрении результатов исследования в практику;
- в апробации результатов исследования на научных мероприятиях (конференциях, симпозиумах и т. д.);
- в использовании научных разработок в учебном процессе;
- в участии по разработке государственных и региональных программ развития конкретного направления в здравоохранении;
- в использовании результатов исследования при подготовке новых нормативных и методических документов.

Если диссертация носит методический характер, то практическая значимость может проявляться:

- в наличии научно обоснованной и апробированной в результате экспериментальной работы системы методов и средств по совершенствованию работы практического здравоохранения;

- в научном обосновании новых и развитии действующих систем, методов и средств того или иного вида медицинской деятельности.

Формы внедрения научных результатов методического характера могут быть следующие:

1. Предложения по совершенствованию и регулированию работы практического здравоохранения (в амбулаторно-поликлиническом звене, в стационаре специализированного профиля).
2. Рекомендации по совершенствованию экономического механизма в здравоохранении и управления социальными процессами.
3. Нормативные и методические документы, которые утверждены или рекомендованы к использованию министерством, государственными комитетами, ведомствами, другими заинтересованными организациями и учреждениями.

Если в диссертации дано научное обоснование способов оптимизации лечебной, профилактической, диагностической деятельности или оптимизации трудовых, материальных ресурсов и производственных процессов, то есть исследование имеет чисто прикладной характер, то практическая значимость может проявляться в следующих формах:

- научное обоснование способов совершенствования условий и эффективности профессиональной деятельности;
- экономическое обоснование мероприятий по использованию конкретных разработок и методик на практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для врача-исследователя важно знать специфику выполнения медицинской диссертации. Сущность научного исследования, проводимого в области медицины, заключается в том, чтобы:

- дать научно-обоснованный ответ на конкретный вопрос в теории медицины, который до этого не был известен;
- решить конкретную задачу, позволяющую совершенствовать практику здравоохранения, способы профилактической, лечебной и организационной работы.

Изложение сущности научного исследования осуществляется в строгом соответствии с методологическими требованиями ко всем разделам научной работы, обеспечивающими связь с основным научным результатом [6].

Таким образом, содержание представленного материала может служить методологическим ориентиром для исследователей с целью научной корректировки основных мыслей, отражающих в обобщенной форме основные понятия и связи между ними.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Новиков АМ. Методология научного исследования / АМ Новиков, ДА Новиков. М., 2014: 272. *Novikov AM. Metodologiya nauchnogo issledovaniya / AM Novikov, DA Novikov. M., 2014: 272.*
2. Георгиевский АС. Методология и методика научно-исследовательской работы в медицине / АС Георгиевский. М., 1981: 256. *Georgievskii AS. Metodologiya i metodika nauchno-issledovatel'skoj raboty v meditsine / AS Georgievskii. M., 1981: 256.*
3. Повзун СА. Медицинская диссертация / АС Повзун. СПб., 2013: 239. *Povzun SA. Meditsinskaya dissertatsiya / AS Povzun. Spb., 2013: 239.*
4. Ратнер ГЛ. Как работать над медицинской диссертацией / ГЛ Ратнер. Саратов, 1989: 182. *Ratner GL. Kak rabotat' nad meditsinskoj dissertatsiej / GL Ratner. Saratov, 1989: 182.*
5. Осетрова ОВ. Способ комплексного тестового обучения аспирантов медицинских вузов [Электронный ресурс]: программа ЭВМ / ОВ Осетрова. М., 2009: 342 Кбайт. Свидетельство о гос. регистрации Роспатента № 2009611904 от 13.04.2009. *Osetrova OV. Sposob kompleksnogo testovogo obucheniya aspirantov meditsinskikh vuzov [Elektronnyj resurs]: programma EVM / OV Osetrova. M., 2009: 342 Kbaĭt. Svidetel'stvo o gos. registratsii Rospatenta No 2009611904 ot 13.04.2009.*
6. Осетрова ОВ. Основы подготовки медицинской диссертации: учебное пособие / ОВ Осетрова. Самара, 2009: 295. *Osetrova OV. Osnovy podgotovki meditsinskoj dissertatsii: uchebnoe posobie / OV Osetrova. Samara, 2009: 295.*

Приложение**ДИДАКТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ, ФОРМИРУЮЩИЕ ПОНЯТИЕ ОБ ОТДЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТАХ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО АППАРАТА НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Назначение дидактических материалов – достижение дидактических целей:

- в приобретении знаний о содержании основных структурных элементов раздела диссертации «Введение»;
- в умении формулировать содержание основных структурных элементов раздела диссертации «Введение».

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ФОРМУЛИРОВКЕ ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ**1. Задание с однозначным выбором ответа**

Для чего формулируется цель исследования?

1. Информировать читателя о практической значимости исследования.

2. Информировать читателя о научных результатах, которые будут излагаться и обосновываться в данном исследовании.

3. Информировать читателя о теме исследования.**2. Задание с многозначным выбором ответа**

Чем определяется цель исследования?

1. Цель исследования определяется актуальностью.
2. Цель исследования определяется практической значимостью.
3. Цель исследования определяется новыми научными знаниями, которые предполагается получить.
4. Цель исследования определяется научными результатами, которые будут излагаться и обосновываться в данном исследовании.

3. Задание на дополнение

1. Целью исследования должно быть получение конкретных научных ...
2. В цели формулируются положения, которые в результате исследования должны быть научно ...
3. Цель исследования должна указывать на результат, который автор стремится ...

4. Задание перекрестного выбора

Задание 1: С чем согласуется цель исследования? (выберите номер ответа)

Задание 2: Что формулируется в цели исследования? (выберите номер ответа)

Ответы

1. Положения, которые должны быть научно обоснованы в результате исследования.
2. Заглавие диссертации.
3. Основной научный результат.
4. Основной вопрос исследования.
5. Вспомогательный вопрос исследования.
6. Область исследования.
7. Новые научные знания.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ФОРМУЛИРОВКЕ ЗАДАЧ ИССЛЕДОВАНИЯ**1. Задание с однозначным выбором ответа**

Задачи исследования являются:

1. Следствием научных результатов.
2. Следствием практической значимости.
3. Следствием цели исследования.

2. Задание с многозначным выбором ответа

Задачи исследования могут быть:

1. Равнозначными.
2. Вытекающими одна из другой.
3. Не связанными с целью исследования.
4. Конкретизирующими предыдущие.

3. Задание на дополнение

1. Задачи исследования вытекают из поставленной ...

2. Задачи исследования относятся к цели как частное к ...
3. Рекомендуется формулировать ... задач.
4. Задачи представляют собой общий ... (план) исследования.

4. Задание перекрестного выбора

Задание 1: С чем согласуются задачи в исследовании? (выберите номер ответа)

Задание 2: Как формулируются задачи в медицинской науке? (выберите номер ответа)

Ответы

1. Выявление закономерностей процессов, происходящих в организме человека.
2. Изыскание наиболее эффективных способов и средств для предупреждения и устранения заболеваний.
3. Основной научный результат.
4. Цель исследования.
5. Вспомогательный вопрос исследования.
6. Область исследования.
7. Обоснование причин возникновения патологических изменений и состояний.
8. Заглавие диссертации.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ НОВИЗНЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Задание с однозначным выбором ответа

В разделе диссертации «Собственные результаты» излагается:

1. Новизна постановки проблемы.
2. Новизна результатов исследования.
3. Новизна области исследования.

2. Задание с многозначным выбором ответа

К признакам, характеризующим научную новизну диссертации, относятся:

1. Постановка новой научной проблемы.
2. Выявление закономерностей процессов, происходящих в организме человека.

3. Раскрытие новых закономерностей протекания естественных процессов в живом организме.
4. Применение новых методов, инструментов, аппаратов и приборов исследования.
5. Изыскание способов и средств для предупреждения и устранения заболеваний.
6. Введение новых научных категорий и понятий, развивающих представления о данной отрасли знания.
7. Разработка и научное обоснование предложений об обновлении процессов и технологий, используемых в здравоохранении.

3. Задание на дополнение

1. При изложении научной новизны результатов проводимого исследования следует указать отличие планируемых результатов от данных, опубликованных в ...
2. Чтобы классифицировать степень новизны, требуется указать, на каком уровне впервые получены новые результаты: региональном, всероссийском, ...

4. Задание перекрестного выбора

Задание 1: Какие формулировки новизны результатов исследования рекомендуется использовать? (выберите номер ответа)

Задание 2: Как раскрыть сущность новых результатов? (выберите номер ответа)

Ответы

1. Развить научные представления о конкретном явлении или процессе.
2. Разработать теоретические основы.
3. Раскрыть состав или структуру.
4. Обосновать положение.
5. Прояснить сущность явления или процесса.
6. Описать теоретическую модель.
7. Обосновать концепцию.
8. Выявить показатели.
9. Установить критерии.

Статья поступила в редакцию 4.06.2014 г.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ТЕОДОРА ИЗРАИЛЕВИЧА ШРАЕРА

31.09.2014 года исполняется 85 лет выдающемуся хирургу, одному из основоположников отечественной трансплантологии, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору Теодору Израилевичу Шраеру.

Проследившая необыкновенную жизнь этого удивительного человека, полную неугасимой энергии, открытий и просто трудовых будней, понимаешь, что ему дан огромный дар – дар жить и трудиться для других.

После успешного окончания Винницкого медицинского института в 1952 году Теодор Израилевич начал работать хирургом в сельской больнице. Интенсивная работа не только дала хирургические навыки, но и показала необходимость продолжения учебы. Т.И. Шраер учится в клинической ординатуре под руководством профессора П.И. Напалкова в Ленинграде. Судьбоносной оказалась встреча будущего профессора с Михаилом Алексеевичем Подгорбунским, известным сибирским хирургом, который пригласил Теодора Израилевича в Кемерово, – навсегда связала выдающегося хирурга с Кузбассом.

В 1969 году Теодор Израилевич благодаря своему таланту организатора и ученого одним из первых в стране создал Кемеровский центр трансплантации и успешно руководил им в течение 40 лет. Сфера его научных интересов включает разработку основ трансплантации органов, создание уникальных биопротезов клапанов сердца и сосудов, совершенствование методов хирургического лечения заболеваний пищевода, желудка, поджелудочной железы, разработку метаболических операций при тяжелой артериальной гипертензии и сахарном диабете. Т.И. Шраер – научный руководитель 9 докторских и 61 кандидатских диссертаций, автор более 400 печатных работ, 5 монографий и 15 авторских свидетельств и патентов.

В течение многих лет Теодор Израилевич являлся руководителем кафедры факультетской хирургии Кемеровской государственной медицинской академии, председателем Научно-практического общества хирургов Кузбасса, членом редакционного совета журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

Т.И. Шраер – заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный гражданин Кемеровской области, Герой Кузбасса, кавалер ордена Почета, в числе первых награжден медалью имени академика В.И. Шумакова. Высокий профессионализм врача и ученого Т.И. Шраера сочетается с такими качествами, как открытость, доброжелательность и готовность прийти на помощь. Именно за эти качества Теодор Израилевич пользуется заслуженным уважением среди коллег и жителей Кузбасса.

Коллектив сотрудников Кемеровского центра трансплантации поздравляет юбиляра и от всего сердца желает ему крепкого здоровья, радости, и конечно же, долгих-долгих лет жизни!



ПОЗДРАВЛЯЕМ ГЕОРГИЯ ПИНКУСОВИЧА ИТКИНА

В августе 2014 года исполнилось 75 лет доктору биологических наук, профессору, заведующему лабораторией биотехнических систем ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов», одному из ведущих специалистов в области создания аппаратов искусственного сердца и систем вспомогательного кровообращения Иткину Георгию Пинкусовичу.

Георгий Пинкусович в 1963 г. окончил Московский авиационный институт. Начал свой трудовой путь инженером в конструкторском бюро А.Н. Туполева. А с 1966 г. перешел на работу в лабораторию искусственного сердца НИИКиЭХ, возглавляемую проф. В.И. Шумаковым, и с тех пор он работает в нашем центре над проблемой создания систем механической поддержки кровообращения. В 1975 году Г.П. Иткин защитил диссертацию на соискание степени кандидата технических наук, а в 1989 году – диссертацию на соискание степени доктора биологических наук, посвященную разработке и комплексному анализу методов и средств временного замещения сердца.

За эти годы под руководством Г.П. Иткина была разработана система автоматического управления искусственным сердцем с использованием математической модели системы кровообращения. Эта разработка позволила добиться длительного выживания телят с искусственным сердцем (теленки Олимп прожил 102 дня). В дальнейшем модель системы кровообращения была использована для анализа взаимодействия аппаратов вспомогательного кровообращения и сердечно-сосудистой системы в работах его учеников. Все достижения в экспериментах по длительной имплантации искусственного сердца телятам и в дальнейшем его клинической апробации в СССР и Польше для двухэтапной пересадки сердца непосредственно связаны с именем Г.П. Иткина.

Большой раздел научной деятельности Г.П. Иткина посвящен разработке методов и средств стендовых испытаний систем механической поддержки кровообращения. Г.П. Иткин участвовал в разработке систем управления и стендовых исследований в рамках советско-американского межправительственного соглашения по искусственному сердцу. В этот период он тесно работал с выдающимися учеными мирового уровня из США, Японии, Европы – пионерами разработки искусственного сердца и аппаратов вспомогательного кровообращения В.И. Шумаковым, М. Дебеки, У. Кольфом, Р. Джарвиком, Т. Акутсу. Принимал участие в совместных работах с чехословацкими учеными и инженерами из университета им. Пуркинье (проф. Я. Вашку, П. Урбанек), с австрийскими учеными Венского университета (проф. В. Шима) и немецкими учеными Свободного университета Берлина (проф. К. Аффельд).

Последнее десятилетие под руководством профессора Г.П. Иткина активно трудится коллектив молодых исследователей, успешно решающих сложнейшие проблемы конструирования и создания экстракорпоральных и имплантируемых систем непульсирующего потока на базе центробежных и осевых насосов. Также коллектив занимается вопросами разработки методов и средств медико-технических испытаний данных насосов. Под руководством Г.П. Иткина на данную тему выполнены 6 кандидатских диссертаций. Главным достижением коллектива является создание осевого насоса крови (ВИШ), который в 2012 году впервые в нашей стране был имплантирован пациенту, а через 9 месяцев ему была успешно проведена операция по трансплантации сердца. Г.П. Иткин – профессор кафедры живых систем Московского физико-технического института, член Международного общества искусственных органов ISAO, автор более 180 научных работ, 58 патентов на изобретения, награжден знаком «Изобретатель СССР».

Поздравляем с юбилеем профессора Георгия Пинкусовича Иткина – ученого, учителя, прекрасного человека! Желаем здоровья, счастья, успехов в нелегкой, но так любимой им работе!



ПОЗДРАВЛЯЕМ БОРИСА ЛЕОНТЬЕВИЧА МИРОНКОВА

Исполнилось 65 лет профессору Борису Леонтьевичу Миронкову, заведующему отделением рентгенохирургических методов лечения ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ.

Борис Леонтьевич Миронков – выпускник лечебного факультета Витебского медицинского института. В 1975 году окончил аспирантуру Института биофизики МЗ СССР по специальности «фармакология». В 1977 году защитил кандидатскую диссертацию, а в 1984 году получил второе высшее образование в МВТУ имени Н.Э. Баумана по специальности «медицинские приборы и аппараты».

С 1984 года Борис Леонтьевич работает в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ. Область научных и практических интересов Б.Л. Миронкова включает наиболее сложные проблемы диагностики и лечения всего спектра сердечно-сосудистых заболеваний. При его непосредственном участии внедрены в повседневную практику самые передовые методики внутрисосудистого ультразвукового исследования, внутрисосудистой манометрии с термодилуцией, внутриаортальной баллонной контрпульсации, эндоваскулярной коррекции врожденных пороков сердца.

С 1995 года Борис Леонтьевич выполняет коронарную ангиопластику. В его активе – тысячи успешных операций, в том числе у наиболее тяжелых категорий пациентов. Это больные с выраженной сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом, реципиенты донорского сердца. В 2000 году Борис Леонтьевич защитил докторскую диссертацию «Оценка функционального состояния миокарда и эффективности его васкуляризации у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца».

Борис Леонтьевич Миронков ведет огромную научно-исследовательскую работу и является автором более 100 трудов и соавтором нескольких монографий по проблемам трансплантологии и кардиологии, а также патентов, в числе которых патент на принципиально новый метод оценки асинхронности миокарда, открывающий путь к пониманию многих патофизиологических процессов в сердце. Ряд исследовательских проектов, в которых принимал участие Борис Леонтьевич, были поддержаны грантами Российского фонда фундаментальных исследований.

Борис Леонтьевич – член диссертационного совета, ответственный секретарь редколлегии и научный редактор журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», член правления Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов.

Борис Леонтьевич щедро делится своим огромным научным и клиническим опытом с молодыми сотрудниками; его незаурядное креативное мышление, чувство юмора и доброта вызывают уважение и симпатию коллег и пациентов.

Свой юбилей Борис Леонтьевич встречает полным энергии и творческих замыслов.

Коллектив сотрудников ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» и редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» вместе с главным редактором академиком РАН С.В. Готье сердечно поздравляют Бориса Леонтьевича с юбилеем и желают здоровья и успехов в профессиональной деятельности.

ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия ААА № 002365

Регистрационный № 2258 от 08.12.2011 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс +7 (499) 193 87 62

ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, одно из ведущих научно-исследовательских медицинских учреждений, успешно развивает хирургическую науку, разрабатывает современные высокие лечебные и диагностические технологии, новейшие направления в трансплантологии, хирургии сердца, функциональной диагностике, иммунологии, применении искусственных органов и вспомогательного кровообращения в клинике, готовит врачебные и научные кадры.

На базе института проводится стажировка и повышение квалификации (очное обучение – от 1 до 2 месяцев) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, рентгенохирургия, функциональная диагностика, экспресс-диагностика, клиническая лабораторная диагностика, трансплантационная иммунология, донорство и консервация органов, реабилитация, диспансеризация больных после пересадки органов и др.

Обучение проводится по следующим темам:

1. Клиническая трансплантация почки.
2. Клиническая трансплантация печени.
3. Клиническая трансплантация сердца.
4. Донорство в клинической трансплантологии.
5. Гемодиализ в нефрологии.
6. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
7. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
8. Сердечно-сосудистая хирургия.
9. Основы трансплантологии и искусственных органов.
10. Нефрологические аспекты трансплантации почки.

11. Трансплантация печени у детей.
12. Лучевая диагностика и лучевая терапия.
13. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
14. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.
15. Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.

Продолжительность циклов – 144 часа.

После окончания циклов выдается свидетельство о повышении квалификации.

В заявке указываются:

- Ф. И. О. врача,
- место работы,
- должность,
- адрес учреждения,
- продолжительность и сроки обучения,
- гарантия оплаты обучения,
- требуется ли гостиница.

Курсантов обеспечивают гостиницей, оплата за счет проживающих.

Питание в столовой института.

Заявки на обучение принимаются по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, отдел подготовки научных и медицинских кадров, руководитель отдела Великий Дмитрий Алексеевич:

e-mail: dim_vel@mail.ru;

тел. +7 910 435 27 01

После получения заявки будут отправлены путевка с указанием даты прибытия специалиста для прохождения курса повышения квалификации, стоимости обучения и договор.



ПАМЯТИ ИГОРЯ ДМИТРИЕВИЧА КИРПАТОВСКОГО (27.06.1927–27.06.2014)

27 июня 2014 года скончался один из выдающихся хирургов-трансплантологов, клинических анатомов, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАМТН, член-корреспондент РАМН, действительный член Нью-Йоркской академии наук, почетный профессор РУДН Кирпатовский Игорь Дмитриевич.

Игорь Дмитриевич Кирпатовский родился 27 июня 1927 году на Украине, в селе Малая Виска, в семье служащих. В 1951 году окончил I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и поступил в аспирантуру кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, которой руководил академик Кованов В.В., что и определило на многие годы научные интересы И.Д. Кирпатовского. В 1954 году он защитил диссертацию на со-

искание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Фасции и клетчаточные пространства стопы».

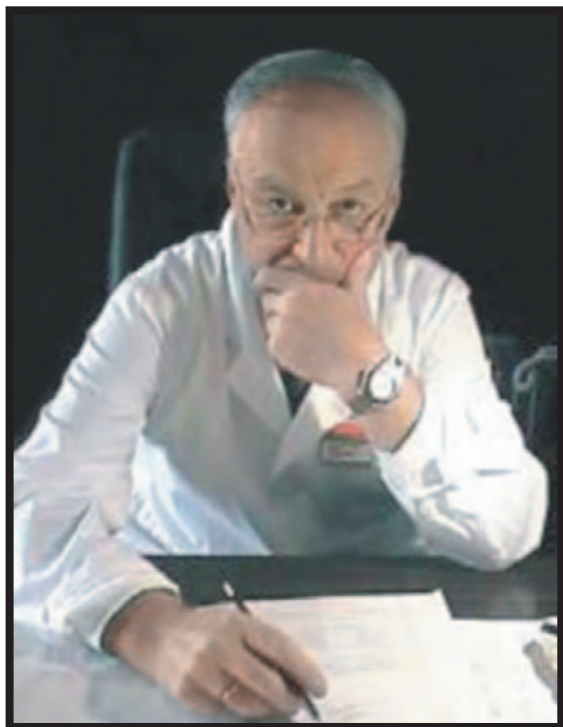
В последующие годы Игорь Дмитриевич работает ассистентом, доцентом, профессором кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии 1-го ММИ им. Сеченова.

В 1961 году Игорь Дмитриевич защитил докторскую диссертацию на тему: «Теоретические основы кишечного шва», где была разработана собственная методика двухрядного субмукозного шва. Этот вид кишечного шва вошел в практику как шов Кирпатовского. В этом же году по инициативе академика В.В. Кованова была создана первая в стране лаборатория по пересадке органов и тканей, в которой И.Д. Кирпатовский стал заместителем руководителя. Здесь же выполнены первые операции по трансплантации тонкой кишки.

В 1963 году молодой доктор наук направляется в США для ознакомления с основными трансплантационными центрами страны. По возвращении из поездки в 1963 году его приглашают на работу в Университет Дружбы народов им. П. Лумумбы (ныне РУДН), где он организывает кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии, которой руководит до 1997 года.

Признанием заслуг профессора И.Д. Кирпатовского явилось избрание его членом-корреспондентом Академии медицинских наук по специальности «трансплантология» и присуждение звания «Почетный трансплантолог», а в 1997 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки России». Результаты научной деятельности представлены более чем в 300 публикациях, из них 13 монографий. Получено 11 авторских свидетельств на изобретения в области микрохирургии, сосудистой и трансплантационной хирургии, андрологии. Под его руководством защищено 67 кандидатских и 26 докторских диссертаций. Многие его ученики возглавляют хирургические кафедры в России и странах СНГ, руководят отделами в институтах.

Светлая память об Игоре Дмитриевиче будет вечно жить в сердцах соратников, друзей и коллег.



ПАМЯТИ АКАДЕМИКА БОРИСА АЛЕКСЕЕВИЧА КОНСТАНТИНОВА

27 августа исполняется 80 лет со дня рождения выдающегося российского кардиохирурга и трансплантолога академика РАМН Бориса Алексеевича Константинова.

Трудовая деятельность Бориса Алексеевича началась в 1961 г. в НИИ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева АМН СССР. Он был создателем и руководителем первого в стране специализированного хирургического отделения для лечения детей с врожденными пороками сердца. С 1968-го по 1988 год профессор Б.А. Константинов руководил отделом хирургии сердца Всесоюзного научного центра хирургии РАМН, а в 1988 году стал его директором и плодотворно трудился на этом посту до 2009 г. В 1994 г. Борис Алексеевич был избран действительным членом Российской академии медицинских наук.

Борис Алексеевич Константинов активно развивал наиболее перспективные направления кардиохирургии и трансплантологии, значительно расширил трансплантационную программу, начатую еще основателем РНЦХ академиком Б.В. Петровским. Под его руководством и при непосредственном участии с 1989 года в Центре функционировала вторая в стране программа трансплантации сердца.

Б.А. Константиновым также были проведены серьезные исследования по трансплантации печени. Благодаря его организаторским и творческим усилиям в трудные 90-е годы впервые в стране начала успешно работать программа пересадки печени у детей.

Б.А. Константинов разработал научно-организационные основы кардиохирургической помощи детям раннего возраста, технику клапаносберегающих операций, а также ряд новых оригинальных искусственных клапанов и биопротезов клапанов сердца, тактику и методику лечения врожденных и приобретенных пороков, ишемической болезни сердца и ее осложнений, нарушений ритма сердца.

Академик РАМН Б.А. Константинов – лауреат Государственных премий СССР за разработку хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей первых недель и месяцев жизни (1973) и за изобретение и внедрение ксенобиопротезов клапанов сердца (1984), лауреат премии Правительства РФ за разработку и клиническое применение новых биотехнологий в сердечно-сосудистой хирургии (2001), заслуженный деятель науки РФ (2003), лауреат премии РАМН имени Н.И. Пирогова за переиздание 4-томного атласа Н.И. Пирогова «Ледяная анатомия» (1998).

Академик Б.А. Константинов – автор более 400 научных работ, в том числе 14 монографий.

Борису Алексеевичу принадлежит 15 изобретений в области кардиохирургии.

Академик Б.А. Константинов был членом Президиума Российской академии медицинских наук, Президиума Правления Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, заместителем председателя Правления Научного общества сердечно-сосудистых хирургов России, членом Международного колледжа хирургов, Международного общества сердечно-сосудистых хирургов, Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, председателем ученого совета РНЦХ РАМН.

Борис Алексеевич Константинов – кавалер ордена «За заслуги перед Отечеством» III степени, орденов Дружбы народов, Преподобного Сергия Радонежского III степени; награжден медалью «Выдающемуся хирургу мира».

Дело, которому академик Константинов посвятил свою жизнь, успешно продолжают его ученики и коллеги, хранящие память о большом ученом и великом хирурге.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате А4 (1 экземпляр, через 1,5 pt интервала, Times New Roman, 12 pt), а также в виде идентичного файла Microsoft Word на электронном носителе (лазерный диск, прикрепленный к электронному письму файл).

Схема построения статьи

1. Титульная страница

Должна быть представлена на русском и английском языках и соответствовать шаблону:

- **Название статьи**

Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом полностью соответствовать по смыслу русскоязычному названию.

- **Авторы статьи**

При написании авторов статьи инициалы имени и отчества указываются перед фамилией. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как в заграничном паспорте или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.

- **Название учреждения**

– Полное официальное название учреждения, город, страна. Наиболее полный список названий учреждений на русском и английском языках можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

– Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения.

- **Для корреспонденции**

Полностью указать фамилию, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, адрес (с почтовым индексом), телефон, факс, e-mail.

Пример титульной страницы

Применение покрытого нитинолового самораскрывающегося стента при лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени: первый опыт

М.Н. Корнилов¹, В.В. Гвоздик², А.Н. Лотов³,
Я.Г. Мойсюк^{1,4}

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

² ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы», Москва, Российская Федерация

³ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

⁴ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции

Корнилов Максим Николаевич

Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8 (495) 190-35-62

E-mail: livertranspl@mail.ru

Use of covered self-expandable nitinol stent for anastomotic biliary stricture management after liver transplantation: first experience

M.N. Kornilov¹, V.V. Gvozdk², A.N. Lotov³,
Y.G. Moysyuk^{1,4}

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Medical Center of Major Administration and Moscow Government, Moscow, Russian Federation

³ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

For correspondence

Kornilov Maksim Nikolaevich

Address: 1, Shchukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation,

e-mail: livertranspl@mail.ru

2. Реферат

К каждой статье должен быть приложен реферат на русском и английском языках. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Реферат должен полностью соответствовать содержанию работы. Англоязычная версия реферата статьи должна по смыслу и структуре соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка. Для перевода реферата не допускается ис-

пользование электронных программ-переводчиков (например, Google Переводчик) без последующей редакции.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры без предварительного раскрытия.

Реферат **оригинальной статьи** должен содержать следующие разделы: **Цель** (*Aim*), **Материалы и методы** (*Materials and methods*), **Результаты** (*Results*), **Заключение** (*Conclusion*). В реферате следует представить наиболее существенные результаты проведенных исследований.

Нельзя писать: «Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...».

Следует писать: «Чувствительность составила ...% и ...%, $p =$, специфичность соответственно ...% и ...%, $p =$ ».

3. Ключевые слова

В конце реферата должны быть приведены ключевые слова (*key words*) на русском и английском языках. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings – MeSH. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

4. Текст статьи

Оригинальная статья должна включать следующие разделы:

- Введение
- Материалы и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение
- Список литературы

Обзорная статья должна содержать анализ литературы с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются порядковым номером в квадратных скобках: [1], [2, 5], [14–18] и **в списке литературы представляются по порядку упоминания в тексте независимо от языка ссылки**.

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены или дублированы в единицах СИ.

5. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на источники располагаются в порядке цитирования и приводятся на языке оригинала.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Если русскоязычный журнал имеет также название на английском языке, оно может быть указано в ссылке после транслитерированного названия. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта) и/или PMID (PubMed), его/их необходимо указать в конце ссылки.

В ссылках на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, вначале приводится русское, а затем английское название. Если статья не имеет английского названия, ссылка приводится вначале на русском языке, а затем в транслитерированном виде, начиная на той же строке. Транслитерацию рекомендуется выполнять на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

В ссылке на неанглоязычные статьи после выходных данных необходимо указать язык публикации и наличие резюме на английском языке, например: [In Russ, English abstract].

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Ибрагимова ОС. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. I сообщение (по данным регистра Российского трансплантологического общества). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; XI (3): 8–16. Gautier SV, Moysyuk YG, Ibragimova OS. Trends in organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2008 (I report of National Registry). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2009; XI (3): 8–16. [English abstract].

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*

Трапезникова МФ, Филипцев ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника

после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.

3. *Статья из англоязычного журнала*
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.
4. *Статья из журнала, имеющего DOI и PMID*
Gerada J, Ganeshanatham G, Dawwas MF, Winterbottom AP, Sivaprakasam R, Butler AJ. et al. Infectious aortitis in a liver transplant recipient. *Am J Transplant*. 2013; 13 (9): 2479–2482. doi: 10.1111/ajt.12353. PMID: 23919247.
5. *Англоязычная монография*
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
6. *Русскоязычная монография*
Готье СВ, Константинов БА, Цирульников ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. М.: МИА (2008), 246.
7. *Диссертация (автореферат диссертации)*
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата:

дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. Orlova OV. Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v prognozirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. М., 2009, 84.

8. *Ресурс в сети Internet*
Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Требования к таблицам и иллюстрациям

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Иллюстрации и рисунки должны быть представлены в электронном виде (формат JPEG или TIF с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб. Рисунок должен содержать все авторские обозначения – стрелки, цифры, указатели и пр. Подписи к рисункам должны быть представлены в отдельном файле с расширением *.doc. Сначала дается название, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Articles should contain original information that has not been previously published and is not considered for publication in other editions. Fee for publication of manuscripts will not be charged.

Textual material should be presented in A4 format (1 copy, 1,5 pt spaced, font type Times New Roman, size 12 pt), as well as in Microsoft Word file of the identical content on electronic media (CD, attached to an e-mail file).

Structure of the article

The Title page should include:

- Initials (first name and patronymic) of the authors of the article should be specified before their respective last names.
- Full official name of the institution, city and country.
- If authors from different institutions participated in writing of the manuscript, it is necessary to correlate those with the names of the authors by adding a digital index uppercase after last name, and right before the name of the institution.

Information about the authors

For each author fully specify the last and the first name, patronymic and position in the relevant department/institution.

For correspondence

Fully specify the last and the first name, patronymic of the author, who will be holding correspondence, address (including postal code), telephone, fax number, e-mail.

Abstract

Each article must be accompanied by an abstract. The amount of text for the abstract of the original article should be of no more than 300 words, for a literature review, clinical observation – no more than 200 words. The abstract must fully comply with the content of the work. The abstract should not use abbreviations without prior expansion.

Abstract of *the original article* should contain the following sections: **Aim, Materials and methods, Results, Conclusion**. The abstract should present the most important results of the research.

Do not write: «*A comparative analysis of the sensitivity and specificity was conducted ...*»

Should write: «*The sensitivity was ... % and ...%, $p =$, specificity, respectively ...% and ...%, $p =$* ».

Key words

At the end of the abstract keywords must be given. To select the keywords a thesaurus of U.S. National Library of Medicine should be used – Medical Subject Headings (MeSH) at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Text of article

Original article should include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- References

Review article should include an analysis of the literature with the presentation of modern sources (mainly in the last 5 years).

Clinical observation should be well illustrated (to reflect the essence of the problem) and include discussion with the use of literature data.

References in the text are indicated by number in square brackets: [1], [2, 5], [14–18] and **in the references section are presented in order of their appearance in the text**. All values given in the article should be expressed or duplicated in **SI** units.

References

The author is solely responsible for the accuracy of the data included in the references section of the article. References to unpublished papers or papers in print works are not allowed.

References are presented on a separate page.

The names of journals can be contracted in accordance with an embodiment of reduction adopted by the specific journal.

If the article quoted has DOI (a digital object identifier) or/and PMID (Pub Med identifier) they must be specified after the description of the article.

To compile descriptions in References section NLM bibliographic reference citation standard is used – U.S. National Library of Medicine (<http://www.nlm>).

nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

Requirements for tables and figures

Tables should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, convenient and simple to read. Table's data must com-

ply with the numbers in the text, but should not duplicate the information therein. Table references in the text are required.

Illustrations and drawings should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6 × 9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension *.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

Articles should be addressed to the Editor at:

Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs
V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs
1, Shchukinskaya ul., Moscow 123182, Russian Federation
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 26.09.14.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД № 06059 от 16.10.01 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 504,

тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30

E-mail: triadatver@yandex.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».

170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.

Заказ .