

ISSN 1995-1191

# ВЕСТНИК

## ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



Russian Journal  
of Transplantology  
and Artificial Organs

ТОМ XXI

№2–2019

# ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2019. Том XXI. № 2

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

**Главный редактор – С.В. Готье** (Москва, Россия),  
академик РАН, д. м. н., профессор

**Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко**  
(Москва, Россия), д. м. н., профессор

**Научный редактор – Б.Л. Миронков**  
(Москва, Россия), д. м. н., профессор.  
E-mail: mironkov@rambler.ru

**Ответственный секретарь – Д.А. Великий** (Москва,  
Россия), к. м. н. E-mail: dim\_vel@mail.ru

**Ответственный секретарь – Я.Л. Поз** (Москва,  
Россия), к. м. н. E-mail: dr.poz@list.ru

**Заведующая редакцией – Е.В. Яновская** (Москва,  
Россия). E-mail: yanov05@list.ru

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**С.А. Борзенко** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

**Д.А. Гранов** (Санкт-Петербург, Россия) –  
член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

**Ф. Дельмонико** (Бостон, США) – профессор

**В.М. Захаревич** (Москва, Россия) – д. м. н.

**Г.П. Иткин** (Москва, Россия) – д. б. н., профессор

**П. Каличинский** (Варшава, Польша) – профессор

**Я. Лерут** (Брюссель, Бельгия) – профессор

**Ж. Массард** (Страсбург, Франция) – профессор

**И.А. Милосердов** (Москва, Россия) – к. м. н.

**М.Г. Минина** (Москва, Россия) – д. м. н.

**Ю.П. Островский** (Минск, Беларусь) – академик НАНБ,  
д. м. н., профессор

**Ки Донг Пак** (Сеул, Южная Корея) – профессор

**Д.В. Перлин** (Волгоград, Россия) – д. м. н., профессор

**В.Н. Попцов** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

**О.Н. Резник** (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н.,  
профессор

**Р.Ш. Сaitгареев** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

**В.И. Севастьянов** (Москва, Россия) – д. б. н., профессор

**О.М. Цирульников** (Москва, Россия) – д. м. н.,  
профессор

**А.В. Чжао** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

**А.О. Шевченко** (Москва, Россия) –  
член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

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

THE OFFICIAL JOURNAL OF ALL-RUSSIAN PUBLIC  
ORGANIZATION OF TRANSPLANTOLOGISTS  
«RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY»

2019. Vol. XXI. № 2

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

**Editor-in-Chief – S.V. Gautier** (Moscow, Russia), MD, PhD,  
professor, member of Russian Academy of Sciences

**Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko** (Moscow,  
Russia), MD, PhD, professor

**Scientific Editor – B.L. Mironkov**, MD, PhD, professor.  
E-mail: mironkov@rambler.ru

**Executive Editor – D.A. Velikiy** (Moscow, Russia),  
MD, PhD. E-mail: dim\_vel@mail.ru

**Executive Editor – I.L. Poz** (Moscow, Russia), MD, PhD.  
E-mail: dr.poz@list.ru

**Managing Editor – E.V. Yanovskaya** (Moscow, Russia).  
E-mail: yanov05@list.ru

## EDITORIAL BOARD

**C.A. Borzenok** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

**D.A. Granov** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor,  
corresponding member of Russian Academy of Sciences

**F. Delmonico** (Boston, USA) – MD, FACS, professor

**V.M. Zakharevich** (Moscow, Russia) – MD, PhD

**G.P. Itkin** (Moscow, Russia) – PhD, professor

**P.J. Kaliciński** (Warsaw, Poland) – MD, PhD, professor

**J. Lerut** (Brussels, Belgium) – MD, PhD, FACS

**G. Massard** (Strasbourg, France) – MD, PhD, professor

**I.A. Miloserdov** (Moscow, Russia) – MD, PhD

**M.G. Minina** (Moscow, Russia) – MD, PhD

**Yu.P. Ostrovsky** (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor,  
member of National Academy of Sciences of Belarus

**Ki Dong Park** (Seoul, South Korea) – MD, PhD, professor

**D.V. Perlin** (Volgograd, Russia) – MD, PhD, professor

**V.N. Poptsov** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

**O.N. Reznik** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,  
professor

**R.Sh. Saitgareev** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

**V.I. Sevastianov** (Moscow, Russia) – PhD, professor

**O.M. Tsirolnikova** (Moscow, Russia) – MD, PhD,  
professor

**A.V. Chzhao** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

**A.O. Shevchenko** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,  
corresponding member of Russian Academy of Sciences

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**С.Ф. Багненко** (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**А.А. Баранов** (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**Л.С. Барбараш** (Кемерово, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**Е.В. Брызгалина** (Москва, Россия) – к. ф. н.

**А.В. Васильев** (Москва, Россия) – член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор

**А.В. Ватазин** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

**Э.И. Гальперин** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

**Г. Данович** (Лос-Анджелес, США) – профессор

**М.Г. Иткин** (Филадельфия, США) – профессор

**А.М. Караськов** (Новосибирск, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**В.А. Порханов** (Краснодар, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**Л.М. Рошаль** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

**О.О. Руммо** (Минск, Беларусь) – член-корреспондент НАНБ, д. м. н., профессор

**Г.Т. Сухих** (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**В.А. Ткачук** (Москва, Россия) – академик РАН, д. б. н., профессор

**Н.А. Томилина** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

**М.Ш. Хубутия** (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**В.П. Чехонин** (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**А.Г. Чучалин** (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**Е.В. Шлякто** (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

**П.К. Яблонский** (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор

Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» включен ВАК РФ в перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных работ

Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» индексируется в Scopus и размещен на платформе Web of Science Core Collection: Emerging Science Citation Index

## EDITORIAL COUNCIL

**S.F. Bagnenko** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**A.A. Baranov** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**L.S. Barbarash** (Kemerovo, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**E.V. Bryzgalina** (Moscow, Russia) – PhD in Philosophy

**A.V. Vasiliev** (Moscow, Russia) – PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences

**A.V. Vatazin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

**E. I. Galperin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

**G. Danovich** (Los Angeles, USA) – MD, PhD, professor

**M.G. Itkin** (Philadelphia, USA) – MD, professor

**A.M. Karaskov** (Novosibirsk, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**V.A. Porkhanov** (Krasnodar, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**L.M. Roshal** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

**O.O. Rummo** (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor, corresponding member of National Academy of Sciences of Belarus

**G.T. Sukhikh** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**V.A. Tkachuk** (Moscow, Russia) – PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**N.A. Tomilina** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

**M.Sh. Khubutiya** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**V.P. Chehonin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**A.G. Tchuchalin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**E.V. Shliakhto** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

**P.K. Yablonsky** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» is included in the list of leading peer-reviewed scientific publication editions, produced in the Russian Federation and is recommended for publication of primary results of dissertation research

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» is indexed in Scopus and in the Emerging Science Citation Index of the Web of Science Core Collection

ISSN 1995-1191

### Адрес для корреспонденции:

Россия, 123182, Москва, ул. Шукшинская, 1  
Тел./факс +7 (499) 193 87 62  
E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)  
Интернет-сайт журнала: <http://journal.transpl.ru>  
Научная электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

### Address for correspondence:

1, Shchukinskaya st., Moscow 123182, Russia  
Tel./Fax +7 (499) 193 87 62  
E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)  
Journal's web site: <http://journal.transpl.ru>  
Scientific eLibrary: <http://elibrary.ru>

# СОДЕРЖАНИЕ

## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Приоритетные направления научных исследований в области трансплантологии, искусственных органов и регенеративной медицины  
*С.В. Готье*

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Трансплантация сердца как радикальный метод восстановления качества жизни у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности  
*С.В. Готье, В.М. Захаревич, Т.А. Халилулин, А.О. Шевченко, В.Н. Попцов, Р.Л. Ахмадзай, А.М. Гольц, А.Р. Закирьянов, Н.Н. Колоскова, Н.Ю. Захаревич, Е.А. Никитина, О.А. Поздняков, К.С. Кирьяков*

Динамика парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха при кардиопульмональном нагрузочном тестировании до и после трансплантации сердца  
*И.Ю. Логинова, О.В. Каменская, А.М. Чернявский, Д.В. Доронин, С.А. Альсов, В.Н. Ломиворотов*

Трансплантация сердца от доноров, перенесших сердечно-легочную реанимацию  
*В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, В.В. Пчельников, В.М. Хатуцкий, Э.З. Алиев, В.Ю. Воронков, Л.Р. Насипова, А.С. Епремян, Е.Н. Золотова, А.И. Скокова, П.М. Агасян*

11-летний опыт повторной трансплантации почки у пожилых реципиентов в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского  
*М.Ш. Хубутия, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев*

Результаты трансплантации почки пациентам с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек  
*В.С. Дайнеко, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, А.Е. Скворцов, С.А. Будылев, А.Н. Селиванов, М.М. Москаленко, В.А. Мануковский, О.Н. Резник*

Сосудистый доступ и выживаемость пациентов на гемодиализе: особенности причинно-следственной связи  
*А.Б. Зулкарнаев, Н.М. Фоминых, З.Б. Карданахшвили*

Стеноз центральных вен и методы его лечения у больных на гемодиализе  
*З.Б. Карданахшвили, А.Б. Зулкарнаев*

Первый клинический случай трансплантации сердца в Дальневосточном федеральном округе  
*П.И. Захаров, П.П. Портнягин, В.С. Сивцев, С.В. Ломоносов, В.И. Павлов, Д.А. Данилов, А.Г. Николаев, Д.В. Васильев, А.С. Коростелев*

## ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Анализ причин дисфункций биопротезов клапанов сердца на примере дисфункции биопротеза «ЮниЛайн»  
*Т.В. Глушкова, Е.А. Овчаренко, М.А. Резвова, К.Ю. Клышников, А.В. Батранин, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш*

# CONTENTS

## EDITORIAL

5 Priority areas of research in the field of transplantology, artificial organs and regenerative medicine  
*S.V. Gautier*

## ORGAN TRANSPLANTATION

7 Heart transplantation as a radical method of restoring the quality of life in recipients with end-stage heart failure  
*S.V. Gautier, V.M. Zacharevich, T.A. Khalilulin, A.O. Shevchenko, V.N. Poptsov, R.L. Ahmadzai, A.M. Goltz, A.R. Zakiryaynov, N.N. Koloskova, N.Y. Zacharevich, E.A. Nikitina, O.A. Pozdnyakov, K.S. Kiryakov*

16 Dynamic of end-tidal carbon dioxide pressure during cardiopulmonary exercise testing before and after heart transplantation  
*I.Yu. Loginova, O.V. Kamenskaya, A.M. Chernyavskiy, D.V. Doronin, S.A. Alsov, V.N. Lomivorotov*

23 Heart transplantation from cardiac arrest-resuscitated donors  
*V.N. Poptsov, E.A. Spirina, V.V. Pchel'nikov, V.M. Khatutsky, E.Z. Aliev, V.Yu. Voronkov, L.R. Nazipova, A.S. Yepremyan, E.N. Zolotova, A.I. Skokova, P.M. Aghasyan*

31 11-year experience of kidney retransplantation in elderly recipients in Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine  
*M.S. Khubutia, N.V. Shmarina, I.V. Dmitriev*

39 Results of kidney transplantation in patients with end-stage renal failure caused by autosomal dominant polycystic kidney disease  
*V.S. Daineko, A.N. Ananiev, E.S. Nevirovich, A.E. Skvorcov, S.A. Budylev, A.N. Selivanov, M.M. Moskalenko, V.A. Manukovskiy, O.N. Reznik*

49 Vascular access and survival of patients with hemodialysis: features of cause-effect relationship  
*A.B. Zulkarnaev, N.M. Fominykh, Z.B. Kardanakhshvili*

59 Central venous stenosis and methods of its treatment in hemodialysis patients  
*Z.B. Kardanakhshvili, A.B. Zulkarnaev*

69 The first clinical case of heart transplantation in the Far Eastern Federal District  
*P.I. Zakharov, P.P. Portnyagin, V.S. Sivtcev, S.V. Lomonosov, V.I. Pavlov, D.A. Danilov, A.G. Nikolaev, D.V. Vasilev, A.S. Korostelev*

## ARTIFICIAL ORGANS

75 The analysis of causes of bioprosthetic valve dysfunction: the example of «UniLine» bioprosthesis  
*T.V. Glushkova, E.A. Ovcharenko, M.A. Rezvova, K.Yu. Klyshnikov, A.V. Batranin, Yu.A. Kudryavtseva, L.S. Barbarash*

## РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Разработка техники трансплантации 3D-клеточных сфероидов ретиального пигментного эпителия в опыте на животных

*С.А. Борзенко, Е.И. Хаценко, Д.С. Островский, М.Х. Хубецова, А.В. Шацких, И.Г. Трифаненкова, М.А. Плахотный, Е.В. Ерохина*

Современные возможности регенеративной медицины: биофабрикация полых органов

*Е.С. Евстратова, П.В. Шегай, С.В. Попов, Н.В. Воробьев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн*

Экспериментальная имплантация тканеинженерной конструкции поджелудочной железы

*Г.Н. Скалецкая, Н.Н. Скалецкий, Л.А. Кирсанова, Г.Н. Бубенцова, Е.А. Волкова, В.И. Севастьянов*

Оценка безопасности трансплантации аутологичных мононуклеаров костного мозга в комбинированном лечении ишемической болезни сердца.

Результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования (TAMIS)  
*В.В. Комок, Н.С. Буненков, С.А. Бельй, В.М. Пизин, В.М. Кондратьев, А.В. Дулаев, В.И. Лукашенко, А.Е. Кобак, Т.С. Максимова, И.П. Сергиенко, Е.В. Парусова, Л.А. Смирнова, Е.В. Бабенко, Б.В. Афанасьев, А.С. Немков, Г.Г. Хубулава*

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Регрессия саркомы Капоши после длительного лечения ингибиторами m-TOR и полной отмены иммуносупрессии у реципиента после трансплантации почки

*А.Д. Сапожников, А.Д. Перлина, И.Н. Дымков*

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Осложнения раннего послеоперационного периода после трансплантации легких

*И.В. Пашков, В.Н. Попцов, Д.О. Олешкевич, С.В. Готьё*

Микро-РНК у реципиентов легких: перспективы клинического применения

*Д.А. Великий, С.О. Шарапченко, И.В. Пашков, О.Е. Гичкун, О.П. Шевченко*

Галектин-3 у реципиентов сердца

*А.А. Улыбышева, О.П. Шевченко, О.Е. Гичкун, А.О. Шевченко*

Шванномы сердца

*И.М. Ильинский, А.С. Иванов, Н.П. Можейко, М.К. Луговский*

## ИНФОРМАЦИЯ

Информационное письмо

О подготовке научных медицинских кадров в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

IV Российский национальный конгресс с международным участием «Трансплантация и донорство органов»

Требования к публикациям

## REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

84 The development of transplantation technique of 3D spheroids retinal pigment epithelium in the experiment on animals

*S.A. Borzenok, E.I. Khatsenko, D.S. Ostrovskiy, M.K. Khubetsova, A.V. Shatskikh, I.G. Trifanenkova, M.A. Plakhotnyi, E.V. Erokhina*

92 Modern opportunities of regenerative medicine: biofabrication of hollow organs

*E.S. Evstratova, P.V. Shegay, S.V. Popov, N.V. Vorobyev, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin*

104 Experimental implantation of tissue-engineering pancreatic construct.

*G.N. Skaletskaya, N.N. Skaletskiy, L.A. Kirsanova, G.N. Bubentsova, E.A. Volkova, V.I. Sevastyanov*

112 Assessment of safety of additional transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells in the combined treatment of coronary heart disease. Results from a randomized, blind, placebo-controlled trial (TAMIS)

*V.V. Komok, N.S. Bunenkov, S.A. Belyi, V.M. Pizin, V.M. Kondratev, A.V. Dulaev, V.I. Lukashenko, A.E. Kobak, T.S. Maksimova, I.P. Sergienko, E.V. Parusova, L.A. Smirnova, E.V. Babenko, B.V. Afanasev, A.S. Nemkov, G.G. Khubulava*

## CLINICAL REPORTS

121 Kaposi's sarcoma regression after long term treatment of m-TOR inhibitors and cancellation of immunosuppressive therapy in patient after kidney transplantation

*A.D. Sapozhnikov, A.D. Perlina, I.N. Dymkov*

## LITERATURE REVIEWS

125 Early postoperative complications after lung transplantation

*I.V. Pashkov, V.N. Poptsov, D.O. Oleshkevich, S.V. Gautier*

138 Micro-RNA in lung transplant recipients: the prospects of clinical application

*D.A. Velikiy, S.O. Sharapchenko, I.V. Pashkov, O.E. Gichkun, O.P. Shevchenko*

145 Galectin-3 in heart recipients

*A.A. Ulybysheva, O.P. Shevchenko, O.E. Gichkun, A.O. Shevchenko*

150 Heart schwannoma

*I.M. Iljinsky, A.S. Ivanov, N.P. Mogeiko, M.K. Lugovskiy*

## INFORMATION

161 Information letter

162 On scientific and medical personnel training at V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

163 IV Russian National Congress with international participation «Transplantation and organ donation»

164 Instructions to authors

## ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

В настоящее время в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации сформирована сеть национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ). Главная задача – повышение качества медицинской помощи путем развития инноваций в сфере здравоохранения, укрепления кадрового потенциала, развития трансляционной медицины. На Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) возложены функции организационной, методической, аналитической деятельности по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)».

В области научных исследований аналитическая деятельность предполагает, помимо прочего, формирование и актуализацию перечня приоритетных направлений исследований в сфере охраны здоровья, в том числе разработок персонализированных подходов в медицине.

В 2019 году НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова актуализировал перечень приоритетных направлений исследований по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)»:

- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации сердца;
- создание персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов сердца;
- повышение эффективности трансплантации легких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей;
- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации органов детям;



## PRIORITY AREAS OF RESEARCH IN THE FIELD OF TRANSPLANTOLOGY, ARTIFICIAL ORGANS AND REGENERATIVE MEDICINE

Currently, in accordance with the Orders of the Ministry of Health of the Russian Federation, a network of national medical research centers (NMRC) has been formed. The main task is to improve the quality of medical care by developing innovations in the field of health care, strengthening human resource potential, and developing translational medicine. The Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs entrusted with the functions of organizational, methodological, analytical activities on the profile «surgery (transplantation of organs and (or) human tissues)».

In the field of scientific research among other things analytical work involves:

- Formation and updating of the list of priority areas of research in the field of health care, including the development of personalized approaches in medicine;
- In 2019 the Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs updated the list of priority areas of research in the «surgery (transplantation of human organs and (or) human tissues)» profile:
- Biotechnological, biomedical, clinical approaches to improving the efficiency of heart transplantation.
- Creation of personalized methods for the diagnosis and treatment of acute and chronic transplant dysfunction and comorbid conditions in recipients of the heart.
- Improving the efficiency of lung transplantation as a radical method of treatment of the terminal stages of chronic respiratory diseases in adults and children.
- Biotechnological, biomedical, clinical approaches to improving the efficiency of organ transplantation in children.

- совершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на prolongирование функции трансплантата и полную реабилитацию реципиента;
- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации поджелудочной железы;
- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности сочетанной трансплантации органов при лечении тяжелых хронических заболеваний;
- технологии оптимизации и клинические аспекты прижизненного донорства органов и фрагментов органов;
- технологии сохранения донорских органов для трансплантации;
- оптимизация и повышение эффективности модели донорства органов;
- исследования и разработки в области создания искусственных органов: систем вспомогательного кровообращения;
- клиническая эффективность систем вспомогательного кровообращения при сердечной недостаточности и в качестве «моста» к трансплантации сердца;
- биомедицинские клеточные и бесклеточные продукты для стимуляции регенерационных процессов в поврежденных органах и тканях;
- персонализированные тканеинженерные медицинские продукты для замещения функций поврежденных или утраченных органов и тканевых структур;
- микро- и/или наноструктурированные, композитные, полимерные, биополимерные материалы и тканеспецифические матриксы для тканевой инженерии и регенеративной медицины;
- микро- и наноразмерные системы доставки для клеточной, лекарственной, молекулярной и генной терапии;
- технологии трехмерного биопринтинга для мультифакторного анализа наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей;
- методы диагностики заболеваний с использованием анализа трехмерных наноструктур клеток и тканей.

Хочется выразить уверенность, что аналитическая деятельность НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в области исследований и разработок, направленная на развитие отечественной медицинской науки в области трансплантологии, искусственных органов и регенеративной медицины, будет способствовать созданию высокотехнологичных инновационных продуктов, соответствующих мировому уровню.

С уважением  
академик РАН С.В. Готьё



Sincerely  
Academician of the RAS, S.V. Gautier

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-7-15

# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА КАК РАДИКАЛЬНЫЙ МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

С.В. Готье<sup>1, 2</sup>, В.М. Захаревич<sup>1, 2</sup>, Т.А. Халилулин<sup>1, 2</sup>, А.О. Шевченко<sup>1, 2</sup>, В.Н. Попцов<sup>1</sup>, Р.Л. Ахмадзай<sup>1</sup>, А.М. Гольц<sup>1</sup>, А.Р. Закирьянов<sup>1</sup>, Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>, Н.Ю. Захаревич<sup>1</sup>, Е.А. Никитина<sup>1</sup>, О.А. Поздняков<sup>1</sup>, К.С. Кирьяков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

**Целью** исследования явилась сравнительная оценка качества жизни реципиентов донорского сердца на этапах до и после трансплантации сердца. **Материалы и методы.** Для решения поставленных задач в исследование включено 150 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2009 г. по март 2018 г. В качестве основного метода оценки качества жизни был использован опросник качества жизни «SF-36» (Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form heart surgery). **Результаты.** Анализ результатов исследования свидетельствует о крайне низких показателях как физической активности, так и оценки общего состояния здоровья на предтрансплантационном этапе. В течение первого месяца после трансплантации сердца существенно возрастают ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p = 0,02$ ), общее состояние здоровья ( $p = 0,001$ ), психическое здоровье ( $p = 0,01$ ) и жизненная активность ( $p = 0,01$ ). Толерантность к физической нагрузке возрастает на 201,26% в течение первого месяца после ТС ( $p = 0,02$ ). Наиболее полно показатели качества жизни восстанавливаются через один год после операции: физическое функционирование ( $p = 0,00007$ ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p = 0,00006$ ), болевой порог ( $p = 0,04$ ), общее состояние здоровья ( $p = 0,00007$ ), психическое здоровье ( $p = 0,0001$ ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( $p = 0,01$ ), социальное функционирование ( $p = 0,0001$ ), жизненная активность ( $p = 0,000032$ ). Высокие показатели качества жизни сохраняются в сроки более 5 лет после трансплантации. Сравнительный анализ результатов, полученных в предоперационном периоде и спустя год после проведения операции ортотопической трансплантации сердца свидетельствует о значительном улучшении качества жизни пациентов. **Заключение.** Результаты исследования показали, что в течение года после трансплантации сердца у больных терминальной сердечной недостаточностью отмечается значительное и достоверное улучшение всех показателей, характеризующих качество жизни. Высокие уровни показателей физической, психической и социальной активности, достигнутые к первому году, сохраняются как минимум на протяжении 5 лет, что свидетельствует о высокой эффективности операции ортотопической трансплантации сердца как радикального метода лечения тяжелой сердечной недостаточности.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, качество жизни, SF-36, реабилитация после трансплантации сердца, физическая активность, психоэмоциональные показатели качества жизни.

**Для корреспонденции:** Халилулин Тимур Абдулнаимович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 190-61-17. E-mail: timur-medicina@list.ru

**For correspondence:** Khalilulin Timur Abdulnaimovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, Russian Federation. Tel. (495) 190-61-17. E-mail: timur-medicina@list.ru

# HEART TRANSPLANTATION AS A RADICAL METHOD OF RESTORING THE QUALITY OF LIFE IN RECIPIENTS WITH END-STAGE HEART FAILURE

S.V. Gautier<sup>1, 2</sup>, V.M. Zacharevich<sup>1, 2</sup>, T.A. Khalilulin<sup>1, 2</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, V.N. Poptsov<sup>1</sup>, R.L. Ahmadzai<sup>1</sup>, A.M. Goltz<sup>1</sup>, A.R. Zakiryanov<sup>1</sup>, N.N. Koloskova<sup>1</sup>, N.Y. Zacharevich<sup>1</sup>, E.A. Nikitina<sup>1</sup>, O.A. Pozdnyakov<sup>1</sup>, K.S. Kiryakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** the aim of the study was a comparative assessment of the quality of life of recipients with donor heart at the stages before and after heart transplantation. **Materials and methods:** the study included 150 patients who underwent orthotopic heart transplantation at the «Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Ministry of Health of the Russian Federation from January 2009 to March 2018. **Results.** Analysis of the research results indicates extremely low rates of both physical activity and overall health assessment at the pre-transplantation stage. During the first month after heart transplantation, the role of functioning due to physical condition ( $p = 0.02$ ), general health ( $p = 0.001$ ), mental health ( $p = 0.01$ ) and vital activity ( $p = 0.01$ ) significantly increase. Tolerance to physical activity increases by 201.26% during the first month after the heart transplantation ( $p = 0.02$ ). The most complete indicators of quality of life are restored after one year of operation: physical functioning ( $p = 0.00007$ ), role-based functioning due to physical condition ( $p = 0.00006$ ), pain threshold ( $p = 0.04$ ), general health ( $p = 0.00007$ ), mental health ( $p = 0.0001$ ), role functioning due to the emotional state ( $p = 0.01$ ), social functioning ( $p = 0.0001$ ), vital activity ( $p = 0.000032$ ). High rates of quality of life are maintained for periods longer than 5 years after transplantation. The best indicators of quality of life in recipients of transplanted heart are observed a year after surgery and manifest a significant increase in all indicators. A comparative analysis of the results obtained in the preoperative period and a year after the operation of orthotopic heart transplantation indicates a significant improvement in the quality of life of patients. **Conclusion.** The results of the study showed that during the year after heart transplantation in patients with terminal heart failure, there was a significant improvement in all indicators characterizing the quality of life. High levels of physical, mental and social activity achieved by the first year are maintained for at least 5 years, which indicates the high efficiency of orthotopic heart transplantation as a radical method of treating severe heart failure.

*Key words: heart transplantation, quality of life, SF-36, rehabilitation after heart transplantation, physical activity, psycho-emotional indicators of quality of life.*

## ВВЕДЕНИЕ

Оптимизация отдаленных результатов и улучшение функциональных показателей качества жизни являются приоритетными направлениями в трансплантологии. За последние годы наметилась тенденция к увеличению числа трансплантационных центров в России, растет число выполняемых трансплантаций. Все больше пациентов со сроками, превышающими 5–7 лет после операции, наблюдаются в настоящее время. Важным является не только продолжительность жизни пациентов с пересаженным сердцем, но и ее качество, которое, вероятно, напрямую зависит от эффективности работы трансплантата и развития патологии посттрансплантационного периода: эпизодов острого клеточного и антителообусловленного отторжения, развития васкулопатии и других факторов [1, 2].

Общепринятыми критериями оценки эффективности лечения являются результаты инструментальных методов исследований, прежде всего эхокардиографии, позволяющие оценить функциональное состояние сердечного трансплантата – систолическую и диастолическую функцию миокарда, эффективность работы клапанного аппарата и другие параметры, однако они в полной мере не отражают самочувствия пациента, особенности его физического и эмоционального функционирования в обычной повседневной жизни, способности трудиться [3].

Методы оценки качества жизни, применяемые в пред- и посттрансплантационном периодах, могут стать дополнительным критерием, отражающим эффективность трансплантации сердца как стратегического подхода в лечении пациентов с терминальной стадией застойной сердечной недостаточности.

В литературе описаны различные методики определения качества жизни, однако выбор конкретного метода, как правило, остается за группой исследователей [4–8].

К настоящему времени изучение качества жизни приобретает новую ценность, становясь важным инструментом оценки результатов операции, уровня последующей реабилитации и эффективности посттрансплантационной терапии [9–13].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка качества жизни реципиентов донорского сердца в пред- и посттрансплантационном периодах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 150 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2009 г. по март 2018 г. Все пациенты проходили обследование по программе потенциального реципиента сердца, включавшее в себя инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Статус неотложности пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца, определялся в соответствии с международными рекомендациями UNOS (United Network for Organ Sharing, Объединенная сеть по обмену органами) (1A, 1B и 2) [14].

В послеоперационном периоде всем без исключения пациентам выполнялась эндомикардиальная биопсия (ЭМБ). Сроки проведения биопсии определялись индивидуально, первая биопсия проводилась в сроки от 4 до 10 суток после ТС, при необходимости – повторно на 14–20-е сутки после ТС. В последующем проводился контроль ЭМБ при плановом клиничко-лабораторном обследовании (как правило, ежегодно) или по наличию показаний. Диагностику острого клеточного отторжения производили на основании гистологического исследования образцов эндомикардиальных биоптатов. Степень клеточного отторжения трансплантированного сердца оценивали как по рекомендованной классификации ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004), так и по используемой ранее Стенфордской классификации, принятой в 1990 году (ISHLT-WF, 1990). Всем пациентам одновременно с проведением эндомикардиальной биопсии, ежегодно или чаще, при наличии показаний, проводилось коронароангиографическое исследование. На этапах пред- и постоперационного амбулаторного или госпитального обследования проводился тест с 6-минутной ходьбой. С его помощью оценивали толерантность к физической нагрузке, от-

мечали дистанцию в метрах, пройденную пациентом в течение 6 минут.

В качестве основного метода оценки качества жизни был использован опросник качества жизни «SF-36» (Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form heart surgery), который является наиболее распространенным в мире инструментом оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистой патологией. Он включает в себя 8 основных категорий, в полной мере отражающих физические и психоэмоциональные критерии качества жизни: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, болевой порог, общее состояние здоровья, психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, показатель социального функционирования, жизненная активность.

Опросник качества жизни позволяет получить результаты по каждому из указанных разделов в значениях от 0 до 100 баллов, при этом наиболее высокий балл указывает на высокий уровень качества жизни. Оценка качества жизни проводилась на этапах предоперационного обследования, в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Реципиентами пересаженного сердца являлись пациенты с выраженными проявлениями застойной сердечной недостаточности, низкой толерантностью к физическим нагрузкам, застойными явлениями по большому и малому кругам кровообращения. Тяжесть проявлений застойной сердечной недостаточности требовала на фоне продолжения стандартной медикаментозной терапии применения длительной инотропной поддержки (допамин или добутамин в индивидуально подобранных дозировках) у 20 (13,33%) пациентов, у 32 (21,33%) потребовалось применение систем механической поддержки кровообращения (UNOS 1A). Клинические проявления застойной сердечной недостаточности реципиентов на этапе ожидания донорского сердца были обусловлены выраженным снижением показателей насосной функции сердца (фракция изгнания ЛЖ составила  $26,13 \pm 11,21\%$ ), выраженной дилатацией полостей сердца (конечно-диастолический объем ЛЖ в среднем составил  $213,13 \pm 49,50$  мл), повышенным давлением в легочной артерии (расчетное давление в легочной артерии (ДЛА) составило  $45,13 \pm 23,68$  мм рт. ст.), что соответствовало показателям легочной гипертензии 1–2-й степени.

Показатели качества жизни реципиентов были оценены до оперативного вмешательства. Как физические, так и психоэмоциональные компоненты качества жизни характеризовались крайне низкими уровнями, отражающими выраженный дефицит физической активности.

В наибольшей степени снижались показатели физической активности пациентов. Показатель физического функционирования, отражающий степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок, таких как самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, а также показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, отражающий влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу и выполнение повседневных обязанностей), оказались на наиболее низких уровнях:  $26,67 \pm 11,46\%$  и  $5,56 \pm 5,27\%$  соответственно. Данные показатели в полной мере соотносились с тяжестью общего состояния пациентов и низкими показателями толерантности к физическим нагрузкам на этапе предоперационного обследования и ожидания донорского органа. Общая оценка своего самочувствия, а также перспективы его улучшения также были крайне низкими, в среднем 1/3 от максимальных показателей ( $31,89 \pm 11,11\%$ ).

Среди всей группы показателей, отражающих качество жизни, наилучшим оказался уровень социального функционирования, характеризующий степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение), в среднем он составил  $46,06 \pm 15,61\%$ . Данный показатель по-прежнему находится существенно ниже нормальных показателей, однако значимо выше, чем показатели, характеризующие физическую активность, указывая тем самым на возмож-

ность коррекции психоэмоциональных показателей качества жизни даже в условиях наличия тяжелой застойной сердечной недостаточности. Выполнение трансплантации сердца приводит к радикальному лечению застойной сердечной недостаточности, нивелируя практически полностью ее проявления в среднем к окончанию 3–4-й недели после операции. Происходит восстановление параметров ЭХОКГ и функционального класса сердечной недостаточности до нормальных или субнормальных показателей (табл. 1).

Значимый прирост фракции изгнания ЛЖ (в среднем на  $260,7\%$ ,  $p = 0,001$ ), уменьшение полостей сердца (в среднем на  $65,04\%$ ,  $p = 0,001$ ), а также нормализация показателей давления в легочной артерии ( $p = 0,02$ ) отражаются в достоверном приросте толерантности к физическим нагрузкам. Показатели теста 6-минутной ходьбы значимо возрастают уже в ранние сроки после трансплантации сердца, увеличиваясь в среднем на  $201,26\%$  ( $p = 0,02$ ) (табл. 2).

Несмотря на то что пациенты продолжают восстановительный период лечения еще достаточно длительное время после операции, результаты в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения показателей качества жизни проявляются уже в ранние сроки. К 3–4-й неделе после выполнения трансплантации сердца ввиду особенностей оперативного доступа (необходимость выполнения стандартной срединной стернотомии, применения искусственной вентиляции легких и искусственно-

Таблица 1

**Данные ЭХОКГ реципиентов на этапе ожидания донорского сердца и через 3–4 недели после операции**

**Data of echocardiography of recipients at the stage of waiting for a donor heart and 3–4 weeks after surgery**

Показатели	До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа	После трансплантации сердца, 3–4 недели	p, достоверность, Mann–Whitney
КДО ЛЖ, мл	$295,0 \pm 96,51$	$103,13 \pm 12,60$	<b>0,0001</b>
КСО ЛЖ, мл	$213,13 \pm 49,50$	$61,01 \pm 24,61$	<b>0,0001</b>
ФИ, %	$26,13 \pm 11,21$	$68,12 \pm 12,19$	<b>0,0001</b>
ДЛА, мм рт. ст.	$45,13 \pm 23,68$	$35,22 \pm 6,55$	<b>0,002</b>

Таблица 2

**Сравнительный анализ показателей тестов 6-минутной ходьбы, проведенных у реципиентов с застойной сердечной недостаточностью, на этапе ожидания донорского сердца и через 3–4 недели после трансплантации сердца**

**Comparative analysis of indicators of 6-minute walk tests conducted on recipients with congestive heart failure, at the stage of waiting for a donor heart, and 3–4 weeks after heart transplantation**

Показатели теста	До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа	После трансплантации сердца, 3–4 недели	p, достоверность, Mann–Whitney
6-минутной ходьбы, м	$197,8 \pm 43,97$	$398,1 \pm 83,97$	<b>0,02</b>

го кровообращения, в некоторых случаях – методов механической поддержки кровообращения и заместительной почечной терапии), у пациентов сохраняются вынужденные ограничения в физической нагрузке, проявляющиеся, как правило, в необходимости ограничения активности в верхнем плечевом поясе. Даже несмотря на это, большая часть как физических, так и психоэмоциональных компонентов качества жизни на ранних сроках после операции значимо увеличивается (табл. 3).

Достоверно увеличиваются показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, общего состояния здоровья, психического здоровья и жизненной активности. При этом следует отметить тенденцию к росту всех остальных показателей качества жизни.

Наиболее полно показатели качества жизни реципиентов пересаженного сердца восстанавливаются к концу первого года после операции (табл. 4).

В процессе сравнительного анализа нами отмечено, что в течение первого года после операции продолжается рост показателей качества жизни реципиентов. Достоверно по сравнению с первыми послеоперационными неделями возрастают физическое функционирование ( $p = 0,006$ ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p = 0,001$ ), а также болевой порог ( $p = 0,04$ ). Фактически достигнутые показатели уровня качества жизни к концу первого года после трансплантации сердца соответствовали хорошим и повышенным уровням. При сравнении показателей до и спустя год после оперативного лечения все без исключения показатели

Таблица 3

**Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов с застойной сердечной недостаточностью, на этапе ожидания донорского сердца и через 3–4 недели после трансплантации сердца**

**Comparative analysis of indicators of quality of life of recipients with congestive heart failure, at the stage of waiting for a donor heart, and 3–4 weeks after heart transplantation**

Показатели качества жизни, %	До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа	После трансплантации сердца, 3–4 недели	Достоверность различий, p
Физическое функционирование	26,67 ± 11,46	40,38 ± 22,03	0,11
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	5,56 ± 5,27	21,92 ± 16,01	<b>0,02</b>
Болевой порог	56,56 ± 22,07	47,62 ± 25,97	0,28
Общее состояние здоровья	31,89 ± 11,11	60,54 ± 15,85	<b>0,001</b>
Психическое здоровье	42,44 ± 14,28	63,38 ± 14,86	<b>0,01</b>
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	24,06 ± 20,80	25,64 ± 43,36	0,18
Социальное функционирование	46,06 ± 15,61	62,42 ± 30,59	0,17
Жизненная активность	35,00 ± 13,69	56,15 ± 15,30	<b>0,01</b>

Таблица 4

**Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов трансплантированного сердца через 3–4 недели и один год после операции**

**Comparative analysis of the quality of life indicators of a transplanted heart recipient at 3–4 weeks and one year after surgery**

Показатели качества жизни, %	После трансплантации сердца, 3–4 недели	Спустя один год после трансплантации сердца	Достоверность различий, p
Физическое функционирование	40,38 ± 22,03	72,50 ± 21,26	<b>0,006</b>
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	21,92 ± 16,01	54,77 ± 29,82	<b>0,001</b>
Болевой порог	47,62 ± 25,97	75,09 ± 24,16	<b>0,04</b>
Общее состояние здоровья	60,54 ± 15,85	64,41 ± 16,27	0,94
Психическое здоровье	63,38 ± 14,86	71,45 ± 15,43	0,81
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	25,64 ± 43,36	54,55 ± 41,84	0,07
Социальное функционирование	62,42 ± 30,59	78,98 ± 15,13	0,24
Жизненная активность	56,15 ± 15,30	69,32 ± 15,68	0,28

качества жизни достоверно возрастали: физическое функционирование ( $p = 0,00007$ ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p = 0,00006$ ), болевой порог ( $p = 0,04$ ), общее состояние здоровья ( $p = 0,00007$ ), психическое здоровье ( $p = 0,0001$ ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( $p = 0,01$ ), социальное функционирование ( $p = 0,0001$ ), жизненная активность ( $p = 0,000032$ ).

Следует отметить, что достигнутые показатели уровня качества жизни сохраняются пациентами в течение длительного срока, а во многих случаях на протяжении всего периода наблюдения за пациентами. Нами проведен анализ результатов показателей качества жизни пациентов в отдаленном периоде, проживших с момента трансплантации сердца не менее 5 лет. Показатели уровней физической активности и ролевого физического функционирования остаются на хорошем или повышенном уровнях, вне зависимости от сроков трансплантации в общей группе пациентов. Следует отметить также некоторый рост основных показателей физической и социальной активности. Единственным показателем качества жизни, который претерпел умеренное, достоверное снижение, оказался уровень болевого порога (с  $75,09 \pm 21,26\%$  на первом году до  $58,33 \pm 29,80\%$  к 5-му году после трансплантации сердца,  $p = 0,08$ ), что, по-видимому, связано с костно-суставными осложнениями, обусловленными нарушениями минерального обмена на фоне приема иммуносупрессивной терапии (рис. 1).

Показатели физических и психоэмоциональных компонентов качества жизни до трансплантации сердца не различались в разных возрастных катего-

риях. При сравнении влияния пола реципиентов на исходное, предтрансплантационное, качество жизни реципиентов нами также не было получено достоверных различий. Отсутствие значимых различий в качестве жизни у пациентов в разных возрастных и гендерных категориях обусловлено прежде всего идентичным исходным клиническим статусом пациентов, ожидающих трансплантации сердца. Тяжесть проявления симптомов декомпенсированной сердечной недостаточности определяет решающую роль в низких результатах показателей качества жизни реципиентов, вне зависимости от их возрастной категории и гендерной принадлежности. В табл. 5 представлено влияние возраста на показатели качества жизни реципиентов пересаженного сердца через один год после трансплантации.

Как видно из представленного анализа, наилучшие показатели были достигнуты в группе наиболее молодых пациентов, в возрасте от 18 до 34 лет. Следует отметить, что в этой группе к концу первого года после трансплантации достигнуты показатели физической активности, соответствующие здоровым людям. Уровни физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, а также ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, достоверно превышали аналогичные показатели у реципиентов старшей возрастной группы – от 55 до 74 ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,04$  и  $p = 0,04$  соответственно). Напротив, уровни социального функционирования, жизненной активности и общего состояния здоровья были незначительно ниже показателей пациентов в возрасте от 18 до 34 лет и в целом соответствовали хорошим и повышенным результатам. Другим

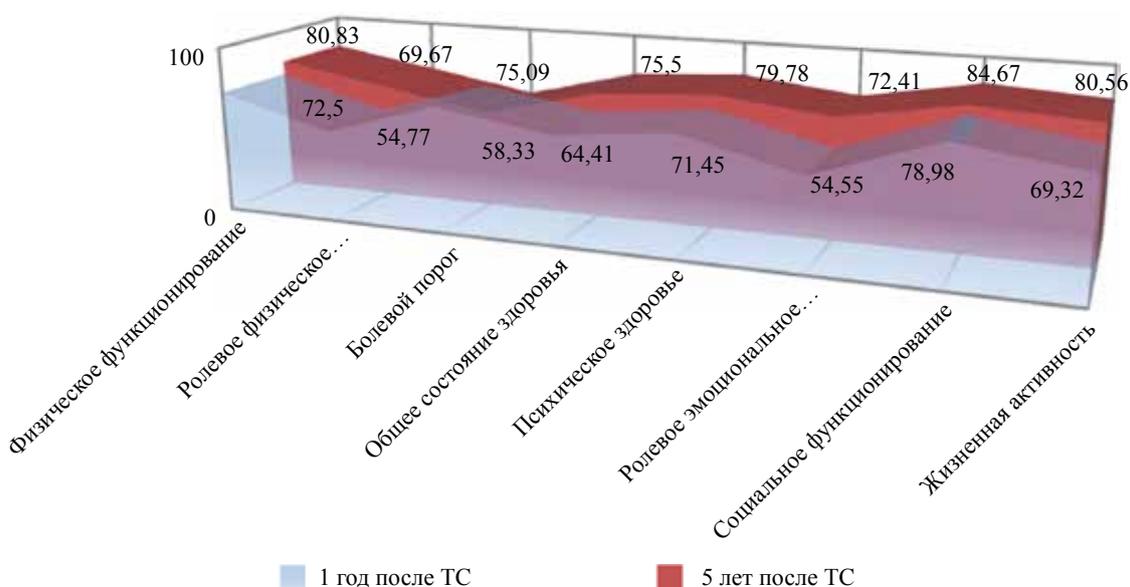


Рис. 1. Динамика изменений показателей качества жизни реципиентов сердца через год и 5 лет после операции

Fig. 1. Dynamics of changes in the quality of life of heart recipients after 1 and 5 years after surgery

Таблица 5

**Анализ показателей качества жизни реципиентов трансплантированного сердца спустя 1 год после операции в разных возрастных группах**  
**Analysis of indicators of quality of life of heart recipients 1 year after surgery in different age groups**

Показатели качества жизни, %	Возрастные группы реципиентов				p, между 1-й и 4-й группой
	Группа 1 (18–34)	Группа 2 (35–44)	Группа 3 (45–54)	Группа 4 (55–74)	
Физическое функционирование	93,33 ± 5,77	86,67 ± 10,41	64,38 ± 25,28	69,50 ± 14,23	<b>0,02</b>
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	83,33 ± 14,43	58,33 ± 38,19	34,38 ± 48,07	45,00 ± 30,73	<b>0,04</b>
Болевой порог	94,67 ± 9,24	71,67 ± 29,57	65,13 ± 25,85	76,80 ± 20,01	p > 0,05
Общее состояние здоровья	78,00 ± 10,15	63,00 ± 20,81	65,63 ± 17,86	64,10 ± 17,32	p > 0,05
Психическое здоровье	77,33 ± 12,22	90,67 ± 10,07	64,00 ± 16,00	71,60 ± 14,04	p > 0,05
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	88,89 ± 19,24	88,89 ± 19,24	41,67 ± 49,60	40,00 ± 34,43	<b>0,04</b>
Социальное функционирование	87,51 ± 6,67	87,50 ± 12,50	76,56 ± 20,53	82,50 ± 8,74	p > 0,05
Жизненная активность	85,10 ± 5,12	66,67 ± 14,43	63,75 ± 18,08	69,50 ± 14,80	p > 0,05

немаловажным фактором, способным повлиять на возможность эффективной реабилитации после трансплантации сердца, может быть исходный клинический статус реципиентов по UNOS (табл. 6).

Как видно из представленного анализа, физические критерии уровня качества жизни реципиентов сердца, оцененные через один месяц после оперативного вмешательства, достоверно ниже в группе пациентов, исходно находившихся на механической поддержке (обход желудочков сердца, дополненный экстракорпоральной мембранной оксигенацией), в отличие от реципиентов, находившихся до операции в статусе 2 по UNOS (физическое функционирование 29,44 ± 13,33 и 48,36 ± 19,02% соответственно, p = 0,002, и рольное физическое функционирование

20,01 ± 15,21% и 44,21 ± 16,84% соответственно, p = 0,0012).

Дальнейший анализ, проведенный в более отдаленные сроки, на первом году жизни после операции, подобных изменений не выявил (рис. 2).

Несмотря на исходно тяжелое состояние и имеющуюся потребность в применении механической поддержки кровообращения у 21,33% реципиентов до проведения ТС, показатели психоэмоционального компонента качества жизни не меняются в посттрансплантационном периоде, что обусловлено положительным настроением на успех лечения и, по видимому, положительными результатами лечения окружающих их пациентов, находящихся в клинике и проходящих посттрансплантационную диагности-

Таблица 6

**Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов трансплантированного сердца через 1 месяц после операции в зависимости от предтрансплантационного статуса по UNOS**

**Comparative analysis of indicators of quality of life of recipients of transplanted heart 1 month after surgery, depending on the pretransplantation status according to UNOS**

Показатели качества жизни, %	Статус UNOS			p, между 1А и 2
	1А (n = 32)	1В (n = 20)	2 (n = 98)	
Физическое функционирование	29,44 ± 13,33	36,50 ± 23,81	48,36 ± 19,02	<b>0,002</b>
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	20,01 ± 15,21	18,64 ± 15,02	44,21 ± 16,84	<b>0,0012</b>
Болевой порог	40,45 ± 20,22	47,55 ± 25,96	50,60 ± 25,30	p > 0,05
Общее состояние здоровья	61,64 ± 16,78	58,45 ± 15,83	62,07 ± 15,52	p > 0,05
Психическое здоровье	61,82 ± 14,01	63,64 ± 14,14	63,93 ± 14,62	p > 0,05
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	21,04 ± 20,01	21,21 ± 19,20	28,62 ± 41,47	p > 0,05
Социальное функционирование	57,86 ± 30,70	62,41 ± 31,58	65,93 ± 29,80	p > 0,05
Жизненная активность	53,18 ± 14,71	55,91 ± 13,38	57,01 ± 14,37	p > 0,05

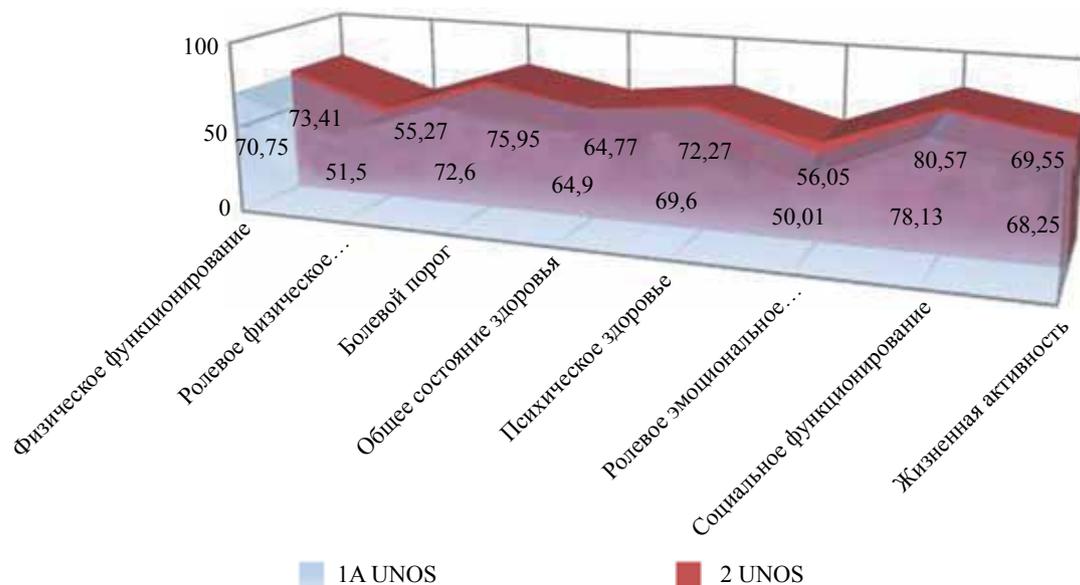


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни реципиентов сердца статуса 1А и 2 по UNOS спустя один год после трансплантации сердца (р для всех значений переменных >0,05)

Fig. 2. Dynamics in indicators of quality of life of heart recipients status 1A and 2 by UNOS one year after heart transplantation (p for all values of variables >0.05)

ку на более отдаленных сроках (год и более от момента ТС). Несмотря на ранние низкие показатели физического функционирования пациентов, исходно находившихся на механической поддержке, к концу первого года их показатели не отличаются от показателей общей группы пациентов и соответствуют хорошим показателям качества жизни.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На этапе предтрансплантационного обследования качество жизни пациентов характеризуется крайне низкими показателями физической и психоэмоциональной активности. В течение первого месяца после трансплантации сердца существенно возрастают ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (p = 0,02), общее состояние здоровья (p = 0,001), психическое здоровье (p = 0,01) и жизненная активность (p = 0,01). Толерантность к физической нагрузке возрастает на 201,26% в течение первого месяца после ТС (p = 0,02). Наиболее полно показатели качества жизни восстанавливаются через год после операции: физическое функционирование (p = 0,00007), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (p = 0,00006), болевой порог (p = 0,04), общее состояние здоровья (p = 0,00007), психическое здоровье (p = 0,0001), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (p = 0,01), социальное функционирование (p = 0,0001), жизненная активность (p = 0,000032). Высокие показатели качества жизни сохраняются в сроки более 5 лет после трансплан-

тации. Наилучшие показатели качества жизни были достигнуты в группе наиболее молодых пациентов, в возрасте от 18 до 34 лет. Статус 1А UNOS влияет на снижение физических компонентов качества жизни только в ранние сроки после ТС, в среднесрочной перспективе (от одного года и более) влияние теряется, а показатели качества жизни не отличаются от аналогичных общей группы реципиентов.

**ВЫВОД**

Основываясь на полученных результатах, можно с уверенностью утверждать, что трансплантация сердца является эффективной стратегией перманентного восстановления качества жизни у реципиентов с терминальной стадией сердечной недостаточности на протяжении значительного временного интервала.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Готье СВ. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантации сердца в Российской Федерации. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21 (3S): 61–68. *Gautier SV. Innovacii v transplantologii: razvitie programmy transplantacii serdca v Rossijskoj Federacii. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2017; 21 (3S): 61–68.
2. Готье СВ, Шевченко АО, Кормер АЯ, Попцов ВН, Шевченко ОП. Перспективы улучшения отдаленных

- результатов трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 23–30. *Gautier SV, Shevchenko AO, Kormer AY, Popcov VN, Shevchenko OP*. Perspektivy uluchsheniya otdalennykh rezul'tatov transplantacii serdca. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 16 (3): 23–30.
3. *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; 16 (2): 5–23. *Gautier SV, Mojsyuk YaG, Nomyakov SM*. Donorstvo i transplantaciya organov v Rossijskoj Federacii v 2013 godu. VI soobshchenie Registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 16 (2): 5–23.
  4. *Готье СВ, Гичкун ОЕ, Головинский СВ, Захаревич ВМ, Ильинский ИМ, Иткин ГП и др.* Трансплантология и искусственные органы. 2018: 120–143. *Gautier SV, Gichkun OE, Golovinskij SV, Zaharevich VM, Il'inskij IM, Itkin GP i dr.* Transplantologiya i iskusstvennyye organy. 2018: 120–143.
  5. *Angermann CE, Bullinger M, Spes CH, Zellner M*. Quality of life in long-term survivors of orthotopic heart transplant. *Z Kardiol*. 1992; 81: 411–417.
  6. *Brennan AF, Davis MH, Buchholz DJ, Kuhn WF*. Predictors of quality of life following cardiac transplantation. *Psychosomatics*. 1987; 28: 566–571.
  7. *Molzahn AE, Burton JR, McCormick P, Modry DL*. Quality of life of candidates for and recipients of heart transplants. *Can J Cardiol*. 1997; 13: 141–146.
  8. *Pinson CW, Feurer ID, Payne JL, Wise PE, Shockley S*. Health-related quality of life after different types of solid organ transplantation. *Ann Surg*. 2000; 232: 597–607.
  9. *Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI*. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (10): 996–1008.
  10. *Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY*. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report – 2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 1052.
  11. *Hunt SA, Haddad F*. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 587.
  12. *Kugler C, Tegtbur U, Gottlieb J*. Health related quality of life in long-term survivors after heart and lung transplantation: a prospective cohort study. *Transplantation*. 2010; 90: 451.
  13. *Galeone A, Kirsch M, Barreda E, Fernandez F, Vaisier E, Pavie A et al.* Clinical outcome and quality of life of patients surviving 20 years or longer after heart transplantation. *Transpl Int*. 2014; 27 (6): 576–582.
  14. *Rao P, Smith R, Khalpey Z*. Potential Impact of the Proposed Revised UNOS Thoracic Organ Allocation System. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018; 30 (2): 129–133.

*Статья поступила в редакцию 15.03.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 15.03.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-16-22

# ДИНАМИКА ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В КОНЕЧНОЙ ПОРЦИИ ВЫДОХА ПРИ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОМ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТИРОВАНИИ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*И.Ю. Логинова, О.В. Каменская, А.М. Чернявский, Д.В. Доронин, С.А. Альсов, В.Н. Ломиворотов*

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

**Цель.** Оценить динамику и прогностическую значимость уровня парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха ( $P_{et}CO_2$ ) при выполнении кардиопульмонального нагрузочного тестирования у реципиентов до и после трансплантации сердца (ТС). **Материалы и методы.** В исследование вошли 55 пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), включенных в лист ожидания ТС. До и в отдаленные сроки после ТС всем пациентам проведено кардиопульмональное нагрузочное тестирование, включая определение  $P_{et}CO_2$  в покое и при провокации физической нагрузкой. **Результаты.** Физическая работоспособность, эффективность легочной вентиляции и газообмена в отдаленные сроки после ТС значительно улучшились по сравнению с дооперационными данными. Пиковое потребление кислорода до и после ТС составило 10,8 (9,4–11,7) мл/мин/кг и 18,9 (18,2–21,0) мл/мин/кг ( $p = 0,020$ ) соответственно, значение  $VE/VCO_2$  slope снизилось с 38 (34–45) до 32 (30–36),  $p = 0,017$ . Уровень  $P_{et}CO_2$  в состоянии покоя до ТС был ниже нормы, составил 30 (28–32) мм рт. ст., при нагрузке увеличивался до уровня анаэробного порога в среднем на 3,6 (0,2–5,2)%. После ТС уровень  $P_{et}CO_2$  в состоянии покоя значимо не изменился, увеличение при нагрузке составило 7,6 (3,2–9,4)% ( $p = 0,001$ ). Показано, что низкое исходное значение  $P_{et}CO_2$  и отсутствие его прироста при выполнении кардиопульмонального нагрузочного теста значимо повышают риск неблагоприятного исхода у пациентов с выраженной ХСН до и после ТС (ОШ 0,62 (0,35–0,87),  $p = 0,035$  и 0,16 (0,10–0,24),  $p = 0,002$ , соответственно). **Заключение.** Трансплантация сердца у пациентов с выраженной ХСН приводит к достоверному улучшению эффективности легочной вентиляции и газообмена в отдаленном периоде наблюдения. Оценка уровня  $P_{et}CO_2$  в состоянии покоя и при нагрузке является перспективным прогностическим фактором стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с выраженной ХСН до и после ТС.

*Ключевые слова:* кардиопульмональное нагрузочное тестирование, трансплантация сердца, парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха,  $P_{et}CO_2$ .

## DYNAMIC OF END-TIDAL CARBON DIOXIDE PRESSURE DURING CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING BEFORE AND AFTER HEART TRANSPLANTATION

*I.Yu. Loginova, O.V. Kamenskaya, A.M. Chernyavskiy, D.V. Doronin, S.A. Alsov, V.N. Lomivorotov*

E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

**Aim:** to assess the dynamic and prognostic significance of the end-tidal carbon dioxide pressure ( $P_{et}CO_2$ ) during cardiopulmonary exercise testing in recipients before and after heart transplantation (HT). **Materials and methods.** The study included 55 patients with severe chronic heart failure (CHF) from the HT waiting list. All patients underwent cardiopulmonary exercise testing before and in the long-term follow-up after TS, including

**Для корреспонденции:** Логинова Ирина Юрьевна. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.  
E-mail: i\_loginova@meshalkin.ru

**For correspondence:** Loginova Irina Yurievna. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation.  
E-mail: i\_loginova@meshalkin.ru

determination of PetCO<sub>2</sub> at rest and during exercise. **Results.** Physical capacity, the efficiency of pulmonary ventilation and gas exchange in the long-term after the HT significantly improved compared with the preoperative data. Peak oxygen consumption before and after HT was 10.8 (9.4–11.7) ml/min/kg and 18.9 (18.2–21.0) ml/min/kg ( $p = 0.020$ ), respectively, the value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope decreased from 38 (34–45) to 32 (30–36),  $p = 0.017$ . PetCO<sub>2</sub> at rest before the HT was below the norm, amounted to 30 (28–32) mm Hg, increased to the anaerobic threshold by an average of 3.6 (0.2–5.2)%. After the HT, the level of PetCO<sub>2</sub> at rest did not change significantly, but the increase during exercise was 7.6 (3.2–9.4)% ( $p = 0.001$ ). It was shown that a low baseline PetCO<sub>2</sub> value and the absence of its increase during cardiopulmonary exercise test significantly increase the risk of adverse outcome in patients with severe CHF before and after HT (OR 0.62 (0.35–0.87),  $p = 0.035$  and, 16 (0.10–0.24),  $p = 0.002$ , respectively). **Conclusion.** Heart transplantation in patients with severe CHF leads to a significant improvement in the efficiency of pulmonary ventilation and gas exchange in the long-term follow-up. Estimation of the PetCO<sub>2</sub> level at rest and during exercise is a promising predictor of adverse outcomes risk stratification in patients with severe CHF before and after HT.

*Key words:* cardiopulmonary exercise testing, heart transplantation, end-tidal carbon dioxide pressure, PetCO<sub>2</sub>.

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация донорских органов при многих тяжелых хронических заболеваниях остается основным методом спасения жизни пациента [1]. Так, пересадка сердца увеличивает выживаемость пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни больных [2–4]. По данным международных регистров, выживаемость после трансплантации сердца (ТС) в настоящее время составляет 85%, а средняя продолжительность жизни после операции – 10,7 года [2].

Параметры легочного газообмена, полученные при кардиопульмональном нагрузочном тестировании (КПНТ), имеют доказанное прогностическое значение в стратификации риска пациентов с выраженной ХСН и используются при принятии клинических решений о необходимости механической поддержки кровообращения или ТС [5]. Помимо общеизвестных параметров КПНТ, таких как уровень пикового потребления кислорода (VO<sub>2</sub> peak), эффективность легочной вентиляции (VE/VCO<sub>2</sub> slope), перспективным в прогностическом плане является уровень парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха (PetCO<sub>2</sub>) [5, 6]. PetCO<sub>2</sub> отражает концентрацию углекислого газа в конце выдоха, измерение его неинвазивно и является неотъемлемой частью КПНТ. Немногочисленные исследования показали связь уровня PetCO<sub>2</sub> с тяжестью ХСН [7–9]. В одном из исследований даже сообщалось, что PetCO<sub>2</sub> является более сильным предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН, чем VO<sub>2</sub> peak [10]. Интерес исследователей к данному параметру возрос также после ряда публикаций о высокой прогностической значимости PetCO<sub>2</sub>, измеренного в состоянии покоя, что актуально для пациентов, не толерантных к выполнению физической нагрузки [8, 10].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение прогностической значимости параметров легочно-

го газообмена, полученных при КПНТ, в том числе уровня PetCO<sub>2</sub>, для повышения эффективности проводимых лечебных мероприятий и улучшения качества жизни пациентов с ХСН.

Целью данной работы являлась оценка динамики и прогностической значимости PetCO<sub>2</sub> при выполнении кардиопульмонального нагрузочного тестирования до и после ТС у пациентов с выраженной ХСН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 55 пациентов с ХСН III–IV функциональных классов (ФК) по классификации NYHA, включенных в лист ожидания ТС.

Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов терминальной стадии ХСН, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. К критериям исключения из исследования относили: сосудистое сопротивление малого круга кровообращения более 6 единиц Вуда, без эффекта на ингаляцию вазодилататоров, возраст младше 18 лет, наличие острого инфаркта миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, опорно-двигательные нарушения, затрудняющие выполнение теста с физической нагрузкой.

В качестве неблагоприятного исхода рассматривали установку системы обхода левого желудочка пациентам до ТС по жизненным показаниям и летальность до и после ТС.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам до ТС были проведены стандартные гематологические и биохимические тесты, серологические исследования на наличие инфек-

ционных заболеваний, определение человеческого лимфоцитарного антигена, КПНТ, эхокардиография, коронароангиография и зондирование полостей сердца с измерением давления в правых отделах сердца и легочной артерии.

Ортопическая ТС была выполнена по биатриальной и бикавальной технологиям. Органы получены от доноров с зафиксированной смертью мозга, сохранены и транспортированы с использованием холодного кардиоплегического раствора (Кустодиол). В послеоперационном периоде все реципиенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую: ингибитор кальциневрина (циклоспорин 4–6 мг/кг/день или такролимус 0,05–0,1 мг/кг/день), микофенолат и преднизолон 1 мг/кг/день с постепенным снижением дозы до 0,1–0,2 мг/кг/день. Целевой уровень циклоспорина 250–300 нг/мл, концентрация такролимуса 15–20 нг/мл с постепенным снижением терапевтической концентрации в отдаленных сроках после ТС.

Протокол обследования после ТС включал вирусологическое и бактериологическое обследование, общий клинический и биохимический анализ крови, определение концентрации такролимуса и циклоспорина в крови, показателей гемокоагуляции, общий анализ мочи. Проводили электро- и эхокардиографическое исследование, КПНТ, эндомиокардиальную биопсию с морфологическим и иммуногистохимическим анализом, коронароангиографию. Эндомиокардиальная биопсия в первые 2 месяца после трансплантации проводилась каждые 10 суток, затем через 3 месяца и в дальнейшем 1 раз в год. Степень отторжения трансплантата определялась в соответствии с рекомендациями Международного общества трансплантации сердца и легких.

КПНТ проводилось на велоэргоспирометрической системе OXYCON Pro (Jaeger, Германия) с использованием RAMP-протокола до достижения максимального потребления кислорода или возникновения лимитирующих симптомов с последующим периодом восстановления. В анализ были включены следующие параметры КПНТ: пиковое потребление кислорода ( $VO_2 \text{ peak}$ , мл/мин/кг), дыхательный коэффициент (RER), вентиляторный эквивалент по углекислому газу ( $VE/VCO_2 \text{ slope}$ ), кислородный пульс при максимальной нагрузке ( $O_2 \text{ пульс}$ ), парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха ( $PetCO_2$ , мм рт. ст.) в покое и на уровне анаэробного порога. Уровень анаэробного порога определен по методу V-slope. Нагрузочное тестирование проводилось при включении пациента в исследование и в отдаленные сроки после ТС.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде медианы и ин-

терквартильного размаха ( $Me (Q_{25}-Q_{75})$ ), качественные переменные – в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Взаимосвязь параметров оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Предикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. Парное межгрупповое сравнение количественных показателей производили по критерию Вилкоксона. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым для всех видов анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика реципиентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Большинство пациентов соответствовали III ФК ХСН, характеризовались значительно сниженной сократительной функцией миокарда правого и левого

Таблица 1

**Исходная характеристика реципиентов сердца**  
**Baseline characteristic of heart transplantation recipients**

Параметр	Значение для исследуемой группы (n = 55)
Возраст, годы	47 (37–56)
Пол мужчины/женщины, n (%)	39/16 (71/29)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27 (19–33)
Этиология ишемическая, n (%) неишемическая, n (%)	22 (40) 33 (60)
Функциональный класс по классификации NYHA III, n (%) IV, n (%)	35 (64) 20 (36)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	8 (14,5)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (4)
Сахарный диабет, n (%)	4 (7)
Хронические заболевания легких, n (%)	3 (5)
Хроническая болезнь почек, n (%)	8 (14,5)
Предшествующие кардиохирургические вмешательства, n (%)	23 (42)
Сердечный индекс, мл/мин/м <sup>2</sup>	1,7 (1,4–2,0)
Фракция выброса левого желудочка, %	23 (18–28)
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	31 (28–37)
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	252 (201–295)
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	45 (34–53)

желудочков, увеличением конечного диастолического объема левого желудочка. Сердечный индекс по данным катетеризации полостей сердца не превышал 2 мл/мин/м<sup>2</sup>.

Предшествующими кардиохирургическими вмешательствами в 3 случаях явилось коронарное шунтирование, в 9 случаях – чрескожная транслюминальная ангиопластика со стентированием пораженных коронарных артерий, в 11 случаях – установка электрокардиостимулятора.

До операции ТС в 2 случаях по жизненным показаниям была установлена система обхода левого желудочка. Летальность во время ожидания ТС составила 5% (3 случая острой сердечной недостаточности).

Срок наблюдения после ТС в исследуемой группе составил в среднем 2,9 (1,2–4,3) года. В результате проведенного лечения ФК ХСН пациентов повысился до I (68,4% случаев) или II (31,6% случаев) по классификации NYHA.

В раннем послеоперационном периоде зарегистрирован 1 случай летального исхода в результате острой сердечной и дыхательной недостаточности. Среди обследованных пациентов в отдаленном периоде после ТС случаев летальности зарегистрировано не было. Реакция отторжения трансплантата 3А–3Б степени зарегистрирована у 1 пациента в течение первого года после ТС, 2А–2Б степени – у 7 пациентов. Отторжение успешно купировано после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 суток с последующим контролем эндомикардиальной биопсии. Реакция отторжения трансплантата 1А–1Б была зарегистрирована у 6 пациентов и не потребовала радикальной коррекции иммуносупрессивной терапии.

До хирургического лечения пациенты с выраженной ХСН характеризовались низкой толерантностью к физическим нагрузкам (табл. 2). Пиковое потребление кислорода в группе реципиентов составило 10,8 (9,4–11,7) мл/мин/кг. Пороговая мощность нагрузки составила 62 (38–80) Вт. Причинами прекращения теста в 57% случаев явилось достижение субмаксимальных значений частоты сердечных сокращений, в 22% – ощущение пациентом общей усталости и усталости ног, в 13% – одышка, у 3 пациентов (5% случаев) во время выполнения нагрузочного теста возникли нарушения ритма по типу желудочковой экстрасистолии, купировавшиеся самостоятельно в восстановительном периоде.

Эффективность легочной вентиляции при нагрузке в группе реципиентов была значительно снижена, о чем свидетельствует повышенное значение VE/VCO<sub>2</sub> slope. Уровень PetCO<sub>2</sub> в состоянии покоя в среднем по группе был ниже нормы, при нагрузке увеличивался в среднем на 3,6 (0,2–5,2)%. Однако следует отметить, что у 31% (17 пациентов) уровень PetCO<sub>2</sub> при нагрузке снижался или не менялся по сравнению с состоянием покоя.

После ТС на фоне улучшения гемодинамики, повышения физической работоспособности (пороговая мощность нагрузки составила 110 (82–138) Вт, p = 0,003) отмечено достоверное улучшение эффективности легочного газообмена. Показано значимое увеличение VO<sub>2</sub> peak, кислородного пульса и снижение VE/VCO<sub>2</sub> slope до нормального уровня. Значение PetCO<sub>2</sub> в покое в изучаемой группе достоверно не изменилось по сравнению с дооперационными данными. При этом уровень PetCO<sub>2</sub> на уровне анаэробного порога при выполнении КПНТ значительно возрос. Среднее увеличение PetCO<sub>2</sub> на уровне анаэробного порога по сравнению с состоянием

Таблица 2

**Параметры легочного газообмена при кардиопульмональном нагрузочном тестировании до и после трансплантации сердца**  
**Pulmonary gas exchange parameters during cardiopulmonary exercise testing before and after heart transplantation**

Параметр	До трансплантации сердца (n = 55)	После трансплантации сердца (n = 51)	p
VO <sub>2</sub> peak, мл/мин/кг	10,8 (9,4–11,7)	18,9 (18,2–21,0)	0,020
VE/VCO <sub>2</sub> slope	38 (34–45)	32 (30–36)	0,017
RER peak	1,16 (1,08–1,22)	1,23 (1,10–1,32)	0,049
O <sub>2</sub> пульс	8,2 (6,4–9,3)	12,3 (11,0–13,5)	0,052
PetCO <sub>2</sub> в покое, мм рт. ст.	30 (28–32)	31 (28–33)	0,342
PetCO <sub>2</sub> на уровне анаэробного порога, мм рт. ст.	32 (30–37)	38 (36–39)	0,0246

*Примечание.* VO<sub>2</sub> peak – пиковое потребление кислорода, VE/VCO<sub>2</sub> slope – вентиляторный эквивалент по углекислому газу, RER – дыхательный коэффициент, O<sub>2</sub> пульс – кислородный пульс, PetCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислового газа в конечной порции выдоха.

*Note.* VO<sub>2</sub> peak – peak oxygen consumption, VE/VCO<sub>2</sub> slope – ventilator equivalent for carbon dioxide, RER – respiratory exchange ratio, O<sub>2</sub> pulse – oxygen pulse, PetCO<sub>2</sub> – end-tidal carbon dioxide pressure.

Таблица 3

**Прогностическое значение параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке риска неблагоприятного исхода у пациентов до и после трансплантации сердца****Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing parameters in the risk assessment of adverse outcome before and after heart transplantation**

Параметр	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
VO <sub>2</sub> peak	0,74	0,56–0,91	0,048
VE/VCO <sub>2</sub> slope	1,22	1,02–1,49	0,017
RER peak	1,04	0,84–1,87	0,365
O <sub>2</sub> пульс	0,61	0,34–1,07	0,073
PetCO <sub>2</sub> в покое	0,62	0,35–0,87	0,035
PetCO <sub>2</sub> на уровне анаэробного порога	0,76	0,56–0,98	0,048
ΔPetCO <sub>2</sub> > 3 мм рт. ст.	0,16	0,10–0,24	0,002

*Примечание.* VO<sub>2</sub> peak – пиковое потребление кислорода, VE/VCO<sub>2</sub> slope – вентиляторный эквивалент по углекислому газу, RER – дыхательный коэффициент, O<sub>2</sub> пульс – кислородный пульс, PetCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха, ΔPetCO<sub>2</sub> – прирост парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха при выполнении нагрузки (на уровне анаэробного порога) относительно покоя.

*Note.* VO<sub>2</sub> peak – peak oxygen consumption, VE/VCO<sub>2</sub> slope – ventilator equivalent for carbon dioxide, RER – respiratory exchange ratio, O<sub>2</sub> pulse – oxygen pulse, PetCO<sub>2</sub> – end-tidal carbon dioxide pressure, ΔPetCO<sub>2</sub> – increase in end-tidal carbon dioxide pressure during exercise (on the anaerobic threshold) relative to rest.

покоя составило 7,6 (3,2–9,4)% (p = 0,001). Лишь у 2 пациентов (4% случаев) было зарегистрировано отсутствие прироста PetCO<sub>2</sub> в ответ на провокацию физической нагрузкой.

При анализе взаимосвязей параметров легочного газообмена с риском неблагоприятного исхода до и после ТС показаны значимые ассоциации (табл. 3). В качестве неблагоприятного исхода рассматривали летальность и установку системы обхода левого желудочка пациентам до ТС по жизненным показаниям.

В исследуемой группе показана высокая прогностическая значимость VO<sub>2</sub> peak, VE/VCO<sub>2</sub> slope, PetCO<sub>2</sub> в покое и на уровне анаэробного порога в оценке риска неблагоприятного исхода у пациентов с выраженной ХСН. Наибольшее влияние на неблагоприятный исход в изучаемой группе показала динамика PetCO<sub>2</sub> при выполнении нагрузки (ΔPetCO<sub>2</sub> > 3 мм рт. ст.). Таким образом, помимо сниженного VO<sub>2</sub> peak и повышенного VE/VCO<sub>2</sub> slope, низкое исходное значение PetCO<sub>2</sub> и отсутствие его прироста при выполнении КПНТ значимо повышают риск неблагоприятного исхода у пациентов с выраженной ХСН до и после ТС.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В настоящее время КПНТ с газовым анализом является необходимым методом при оценке тяжести, прогноза и эффективности лечения пациентов с ХСН, а также одним из критериев при решении вопроса о постановке пациентов в «лист ожидания» ТС [2, 5, 11, 12]. В связи с активным изучением состояния легочного газообмена при сердечно-сосудистых

заболеваниях и полученными новыми данными о прогностической значимости некоторых параметров в стратификации риска кардиохирургических вмешательств [5, 11, 13] изучение параметров, характеризующих паттерн элиминации углекислого газа при выполнении КПНТ у пациентов с выраженной ХСН до и после ТС не теряет своей актуальности.

Нормальное значение PetCO<sub>2</sub> в покое составляет 36–44 мм рт. ст. и снижается у пациентов с ХСН пропорционально тяжести заболевания [14]. При выполнении физической нагрузки в норме PetCO<sub>2</sub> увеличивается до уровня анаэробного порога на 3–8 мм рт. ст. с последующим постоянным уровнем или некоторым снижением к моменту максимальной нагрузки [5, 12, 14]. Отсутствие прироста или снижение PetCO<sub>2</sub> во время выполнения КПНТ, согласно имеющимся данным, считается неблагоприятным прогностическим признаком [12].

По результатам проведенного исследования группа реципиентов с выраженной ХСН характеризовалась сниженным уровнем PetCO<sub>2</sub> в покое относительно нормальных значений. Кроме того, у 31% испытуемых было зарегистрировано отсутствие прироста данного показателя при КПНТ. Полученные данные соотносятся с результатами других исследований [7, 10]. Глубокое угнетение сердечной деятельности у пациентов-кандидатов на ТС обуславливает отсутствие в данной группе адекватного прироста сердечного выброса при выполнении нагрузки, что приводит к снижению эффективности доставки кислорода к работающим мышцам, более раннему наступлению анаэробного порога, и соответственно, повышению нагрузки на респираторное

звено кардиореспираторной системы. В то же время отсутствие адекватного увеличения легочного кровотока на фоне низкого сердечного выброса приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного отношения и снижению эффективности легочной вентиляции и газообмена, о чем свидетельствует повышение VE/VCO<sub>2</sub> slope более 34 и низкий уровень PetCO<sub>2</sub> в исследуемой группе реципиентов.

После ТС на фоне значимого улучшения гемодинамики наблюдается положительная динамика параметров эффективности легочной вентиляции, повышение физической работоспособности пациентов. Пиковое потребление кислорода после операции составило 18,9 (18,2–21,0) мл/мин/кг, VE/VCO<sub>2</sub> slope – 32 (30–36), что соответствует нормальным значениям. Несмотря на незначительное повышение PetCO<sub>2</sub> в покое в среднем по группе пациентов после ТС, обращает на себя внимание более выраженная положительная динамика данного параметра при выполнении нагрузки.

Несмотря на доказанную прогностическую значимость VO<sub>2</sub> peak и VE/VCO<sub>2</sub> slope в стратификации риска не только при сердечно-сосудистых, но и при многих других нозологиях, изучение ассоциаций параметров легочного газообмена, состояния резервных возможностей организма с исходом развития заболеваний и эффективностью лечения остается актуальным [5, 15, 16]. В нашем исследовании при анализе взаимосвязи изучаемых параметров КПНТ с риском неблагоприятного исхода до и после ТС VO<sub>2</sub> peak и VE/VCO<sub>2</sub> slope также показали значимую предикторную ценность. Кроме того, нами были показаны значимые ассоциации между уровнем PetCO<sub>2</sub> и риском развития неблагоприятного исхода у пациентов с выраженной ХСН до и после ТС – летальности или установки системы обхода левого желудочка «INCOR» по жизненным показаниям. Так, сниженное значение PetCO<sub>2</sub>, определенное в состоянии покоя, и отсутствие его повышения при выполнении КПНТ было ассоциировано с высоким риском развития неблагоприятного исхода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация сердца у пациентов с выраженной ХСН приводит к достоверному улучшению эффективности легочной вентиляции и газообмена в отдаленном периоде наблюдения. Оценка элиминации углекислого газа в состоянии покоя и при нагрузке является перспективным прогностическим фактором стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с выраженной ХСН до и после ТС.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантологии в Российской Федерации. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21 (3S): 61–68. Gautier SV. Innovations in transplantology: heart transplantation program development in Russian Federation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017; 21 (3S): 61–68. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3s-61-68.
2. 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.
3. Симоненко МА, Березина АВ, Федотов ПА, Сазонова ЮВ, Первунина ТМ, Лелявина Т.А. и др. Динамика физической работоспособности и качества жизни у пациентов после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (1): 32–38. Simonenko MA, Berezina AV, Fedotov PA, Sazonova YV, Pervunina TM, Lelyavina TA i dr. Dynamic of physical capacity and quality of life after heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (1): 32–38. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-32-38.
4. Чернявский АМ, Доронин ДВ, Фомичев АВ, Осипов ДЕ, Шмырев ВА, Караськов АМ. 10-летний опыт трансплантации сердца в Новосибирске. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (1): 23–31. Chernyavskiy AM, Doronin DV, Fomichev AV, Osipov DE, Shmyrev VA, Karaskov AM. 10-year heart transplantation experience in Novosibirsk. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (1): 23–31. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-23-31.
5. Wagner J, Agostoni P, Arena R, Belardinelli R, Dumitrescu D, Hager A et al. The Role of Gas Exchange Variables in Cardiopulmonary Exercise Testing for Risk Stratification and Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *American Heart Journal*. 2018; 202: 116–126. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.05.009.
6. Seguchi O, Hisamatsu E, Nakano A, Nakajima S, Kuroda K, Watanabe T et al. Low partial pressure of end-tidal carbon dioxide predicts left ventricular assist device implantation in patients with advanced chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2017; 230: 40–46. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.102.
7. Hoshimoto-Iwamoto M, Koike A, Nagayama O, Tajima A, Suzuki T, Uejima T, Sawada H, Aizawa T. Prognostic value of end-tidal CO<sub>2</sub> pressure during exercise in patients with left ventricular dysfunction. *The Journal of Physiological Sciences*. 2008; 59 (1): 49–55. DOI: 10.1007/s12576-008-0004-8.
8. Tanabe Y, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. Significance of End-Tidal PCO<sub>2</sub> Response to Exercise and Its Relation to Functional Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. *Chest*. 2001; 119 (3): 811–817. DOI: 10.1378/chest.119.3.811.
9. Myers J, Gujja P, Neelagaru S, Hsu L, Vittorio T, Jackson-Nelson T, Burkhoff D. End-Tidal CO<sub>2</sub> Pressure and Cardiac Performance during Exercise in Heart Failure.

- Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009; 41 (1): 19–25. DOI: 10.1249/mss.0b013e318184c945.
10. Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2006; 109 (3): 351–358. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.06.032.
  11. Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *British Journal of Anaesthesia*. 2018; 120 (3): 484–500. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
  12. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016; 133 (24): e694–e711. DOI: 10.1161/cir.0000000000000406.
  13. Ponomarev D, Kamenskaya O, Klinkova A, Loginova I, Lomivorotov V, Kornilov I et al. Prevalence and Implications of Abnormal Respiratory Patterns in Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017; 31 (6): 2010–2016. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.12.005.
  14. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp B. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
  15. Tsai WJ, Tsai HY, Kuo LY, Lin YS, Chen BY, Lin WH et al. VE/VCO<sub>2</sub> Slope and Functional Capacity in Patients Post-Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2018; 50 (9): 2733–17377. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.05.010.
  16. Uithoven K, Smith J, Medina-Inojosa J, Squires R, Van Iterson E, Olson T. Clinical and Rehabilitative Predictors of Peak Oxygen Uptake Following Cardiac Transplantation. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (1): 119. DOI: 10.3390/jcm8010119.

Статья поступила в редакцию 28.02.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 28.02.2019

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-23-30

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ, ПЕРЕНЕСШИХ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНУЮ РЕАНИМАЦИЮ

*В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, В.В. Пчельников, В.М. Хатуцкий, Э.З. Алиев, В.Ю. Воронков, Л.Р. Насипова, А.С. Епремян, Е.Н. Золотова, А.И. Скокова, П.М. Агасян*

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

Трансплантация сердца от доноров, перенесших сердечно-легочную реанимацию (СЛР) в процессе кондиционирования, является одним из вариантов увеличения доступности трансплантации сердца (ТС). В исследование включили 28 реципиентов: 25 (89,3%) мужчин и 3 (10,7%) женщины, возраст от 20 до 68 ( $46,2 \pm 13,7$ ) лет, которым в ФГУ «ФНЦТиО им. академика В.И. Шумакова» в период с 01.01.2011 г. по 31.12.2017 г. была выполнена ТС от доноров, перенесших СЛР, что составило 4,0% от общего числа ТС за анализируемый период ( $n = 698$ ). По частоте развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей применения посттрансплантационной МПК, реципиенты групп «донор с СЛР» и «донор без СЛР» достоверно не различались. При сравнительном анализе достоверного различия в одно-, трех- и пятилетней выживаемости реципиентов групп «донор с СЛР» и «донор без СЛР» выявлено не было.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, сердечно-легочная реанимация.

## HEART TRANSPLANTATION FROM CARDIAC ARREST-RESUSCITATED DONORS

*V.N. Poptsov, E.A. Spirina, V.V. Pchel'nikov, V.M. Khatutsky, E.Z. Aliev, V.Yu. Voronkov, L.R. Nazipova, A.S. Yepremyan, E.N. Zolotova, A.I. Skokova, P.M. Aghasyan*

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

Heart transplantation from cardiopulmonary resuscitated (CPR) donors is one of the way to increase the availability of heart transplantation (HT). The study included 28 recipients: 25 (89,3%) men and 3 (10,7%) women at the age 20–68 ( $46,2 \pm 13,7$ ) who underwent HT from CPR donors in the V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs in the period from 01.01.2011 to 31.12.2017, that was 4.0% of the total number of HT ( $n = 698$ ). CPR donor group and control group had no significantly differences in early cardiac transplant dysfunction and 1-, 3- and 5-year survival.

*Key words:* heart transplantation, cardiopulmonary resuscitation.

### ВВЕДЕНИЕ

По настоящее время трансплантация сердца (ТС) остается единственным радикальным методом лечения пациентов с врожденными и приобретенными заболеваниями сердца, осложнившимися развитием тяжелой необратимой застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [1]. Возможность выполнения ТС всем потенциальным реципиентам ограничена дефицитом донорских сердец, что является причиной их высокой летальности в листе ожидания [2, 3]. Использование сердец от доноров с расширен-

ными критериями представляется одним из возможных решений по устранению нехватки донорских органов и увеличению количества ТС [4, 5]. Одним из расширенных критериев является использование органов, включая сердце, от посмертных доноров, подвергшихся разной по продолжительности сердечно-легочной реанимации (СЛР) в связи с остановкой эффективного кровообращения [6–8]. Сердца от доноров, перенесших СЛР, часто признаются непригодными для последующей трансплантации из-за опасения развития ранней дисфункции сер-

**Для корреспонденции:** Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644-96-39. E-mail: poptsov\_vit@mail.ru

**For correspondence:** Poptsov Vitaliy Nikolaevich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, Russian Federation. Tel. (963) 644-96-39. E-mail: poptsov\_vit@mail.ru

дечного трансплантата вследствие механической травмы, тепловой ишемии и реперфузионного повреждения, обусловленных самим процессом СЛР и наслаивающихся на функциональное и структурное повреждение кардиомиоцитов, вызванное смертью головного мозга и последующей фармакоологической консервацией и реперфузией [9]. Однако за последнее время отмечено значительное увеличение количества трансплантаций жизненно важных органов от доноров, подвергшихся СЛР, что связано как с улучшением качества оказания реанимационной помощи, так и с развитием технологий органного донорства [10].

В ФГБУ «НМИЦТИО им. академика В.И. Шумакова» активно развивается программа ТС от доноров с расширенными критериями, что связано с увеличением количества потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной пересадке сердца. **Цель исследования:** анализ непосредственных результатов ТС от доноров, перенесших СЛР.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 28 реципиентов: 25 (89,3%) мужчин и 3 (10,7%) женщины, возраст от 20 до 68 ( $46,2 \pm 13,7$ ) лет, которым в ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» в период с 01.01.2011 г. по 31.12.2017 г. была выполнена ТС от доноров, перенесших СЛР, что составило 4,0% от общего числа первичных или повторных ортотопических ТС за анализируемый период ( $n = 698$ ).

Основными заболеваниями, вызвавшими развитие необратимой СН и необходимость выполнения ТС/реТС, явились: дилатационная кардиомиопатия ( $n = 14$ ; 50,0%), в меньшей мере ишемическая болезнь сердца ( $n = 10$ ; 35,8%), необратимая ранняя дисфункция сердечного трансплантата ( $n = 2$ ; 7,1%), гипертрофическая кардиомиопатия ( $n = 1$ ; 3,5%), врожденная патология клапанного аппарата сердца ( $n = 1$ ; 3,5%).

Выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) перед ТС в 100% наблюдений соответствовала 2Б стадии по классификации В.Х. Василенко и И.Д. Стражеско и III–IV ( $3,8 \pm 0,2$ ) функциональному классу по классификации NYHA.

Неотложность выполнения ТС соответствовала 1А ( $n = 7$ ; 25%), 1В ( $n = 21$ ; 75%) статусу UNOS. У 7 (25%) реципиентов применили предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения (МПК) методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО). Продолжительность ВА ЭКМО перед ТС составила  $4,0 \pm 2,6$  сут. У 22 (78,5%) реципиентов в предтрансплантационном периоде использовали симпатомиметическую терапию допамином ( $4,2 \pm 1,8$  мкг/кг/мин), продолжительность которой составила  $7,1 \pm 5,3$  сут.

В процессе исследования были получены и изучены непосредственные и отдаленные результаты ТС

как от доноров, перенесших СЛР в связи с одним или несколькими эпизодами неэффективного кровообращения ( $n = 28$ ; 4,0%) – группа «донор с СЛР», – так и от доноров, не подвергшихся СЛР ( $n = 670$ ; 96,0%) – группа «донор без СЛР».

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики через прикладную программу SPSS version 20.0. Количественные данные обработаны методом вариационной статистики и представлены средним арифметическим значением и стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ). Для оценки качественных параметров использовали показатели частоты встречаемости (%). Для определения нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Методы параметрической статистики применялись для оценки различий при нормальном распределении данных, методы непараметрической статистики – при отсутствии нормального распределения данных. Для оценки выживаемости реципиентов после ТС с учетом функции времени использовали метод Каплана–Мейера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За исследуемый период 2011–2017 гг. выполнено 698 ТС, в том числе у 28 (4,0%) реципиентов от посмертных доноров с диагностированной смертью головного мозга, перенесших один или более эпизодов СЛР в связи с неэффективным системным кровообращением. Доля ТС от данной категории доноров по отдельным годам анализируемого периода (2011–2017) составила от 0 (2012 г.) до 6,2% (2017 г.) (рис. 1).

При сравнительном анализе предтрансплантационных характеристик реципиента сердца группы «донор с СЛР» ( $n = 28$ ) с группой «донор без СЛР» ( $n = 670$ ) не выявили достоверного различия по возрасту, полу, антропометрическим показателям,

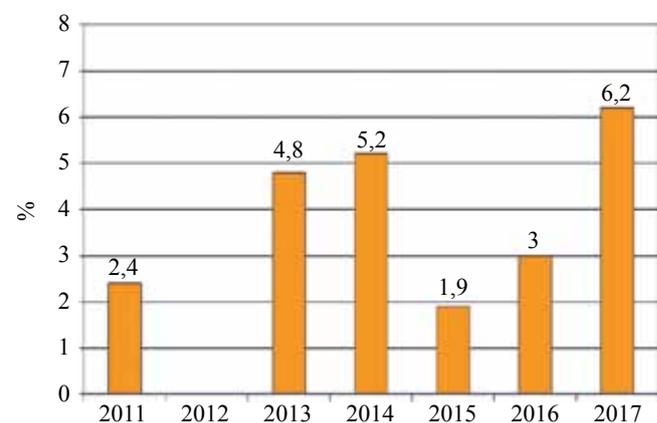


Рис. 1. Доля трансплантаций от доноров сердца, перенесших сердечно-легочную реанимацию, от общего количества трансплантаций сердца ( $n = 698$ ), 2011–2017 гг.

Fig. 1. Percent of heart transplantation from CPR donors ( $n = 698$ ), 2011–2017

характеру заболевания, вызвавшего развитие терминальной ЗСН (табл. 1). Клинические и гемодинамические проявления НК – стадия по классификации

В.Х. Василенко и И.Д. Стражеско; функциональный класс (ФК) по классификации NYHA; доля пациентов с анасаркой и асцитом; уровень давления правого

Таблица 1

**Данные дотрансплантационного антропометрического, клинического и инструментального обследования реципиентов сердца (n = 698)**

**Data of pre-transplant anthropometric, clinical and instrumental examination of heart recipients (n = 698)**

Показатель	Группа «донор с СЛР» (n = 28)	Группа «донор без СЛР» (n = 670)	Достоверность различия (p)
Возраст, лет	46,2 ± 13,7	46,5 ± 13	0,905
Пол			
женщины, n/%	3/10,7	101/13,6	0,716
мужчины, n/%	25/89,3	569/86,4	
Рост, см	177,1 ± 6,5	173,7 ± 11,2	0,111
Вес, кг	80 ± 16,3	78,3 ± 19,2	0,645
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,3 ± 4,5	25,5 ± 4,8	0,829
ДКМП, n/%	14/50	358/53,4	0,870
ИБС, n/%	10/35,7	251/37,5	0,990
РКМП, n/%	–	6/0,9	–
ГКМП, n/%	1/3,5	12/1,8	0,976
реОТС, n/%	2/7,1	21/3,1	0,495
Другая патология, n/%	1/3,5	22/3,3	0,648
НК III стадии по классификации В.Х. Василенко и И.Д. Стражеско	16/57,1	166/24,8	0,0001
ФК по классификации NYHA	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,1	0,0001
Асцит, n/%	8/28,6	47/7,0	0,0001
Мерцательная аритмия, n/%	8/28,6	168/25,0	0,845
Сахарный диабет II типа, n/%	2/7,1	63/9,4	0,943
Цереброваскулярная патология, n/%	8/28,6	29/4,3	0,0001
Мультифокальный атеросклероз, n/%	10/35,7	26/3,8	0,0001
Нв, г/дл	121,8 ± 25,1	129,3 ± 21,7	0,075
Тромбоциты, ×10 <sup>3</sup> /мл	178,3 ± 62,8	195,6 ± 56,3	0,0001
Общий белок, г/л	67,4 ± 14,6	72,1 ± 7,8	0,003
Общий билирубин, мкмоль/л	38,4 ± 22,7	30,5 ± 18,1	0,026
Мочевина, ммоль/л	9,9 ± 4,7	7,5 ± 3,4	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	112,1 ± 33,2	97,6 ± 25,5	0,004
МНО, ед.	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,011
ДПП, мм рт. ст.	10,9 ± 7,0	8,7 ± 5,3	0,034
ДЛАСр., мм рт. ст.	31,7 ± 11,8	29,0 ± 11,0	0,205
ТПГ, мм рт. ст.	10,0 ± 5,7	9,1 ± 4,6	0,265
ЛСС, ед. Вуда	3,4 ± 2,3	2,8 ± 1,6	0,042
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1,9 ± 0,7	1,8 ± 0,4	0,213
ФИЛЖ, %	22,6 ± 6,3	25,5 ± 9,5	0,110
пВА ЭКМО до ОТС, n/%	7/25,0	174/25,9	0,916
UNOS статус 1A, n/%	7/25,0	176/26,2	0,923
UNOS статус 1A–1B, n/%	17/60,7	283/42,2	0,045

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДЛАСр. – среднее давление легочной артерии, РКМП – рестриктивная кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ВПС – врожденный порок сердца, НК – недостаточность кровообращения, ФК – функциональный класс, МНО – международное номенклатурное отношение, ДПП – давление правого предсердия, ТПГ – транспульмональный градиент, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, СИ – сердечный индекс, ФИЛЖ – фракция выброса левого желудочка, пВА ЭКМО – периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, UNOS – United Network of organ Sharing.

*Note.* ИМТ – the body mass index, ДКМП – dilated cardiomyopathy, ИБС – ischemic heart disease, ДЛАСр. – mean pulmonary artery pressure, РКМП – restrictive cardiomyopathy, ГКМП – hypertrophic cardiomyopathy, ВПС – congenital heart disease, НК – heart failure, ФК – functional class, МНО – international normalised ratio, ДПП – right atrium pressure, ТПГ – transpulmonary gradient, ЛСС – pulmonary vascular resistance, СИ – cardiac index, ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction, пВА ЭКМО – peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, UNOS – United Network of organ Sharing.

предсердия (ДПП) – были больше в группе «донор с СЛР». Встречаемость цереброваскулярной патологии и мультифокального атеросклероза была чаще ( $p < 0,005$ ) в группе «донор с СЛР». Группы достоверно различались по уровню тромбоцитов крови, протениемии, а также по выраженности печеночно-почечной дисфункции (см. табл. 1). Выявленность предтрансплантационной легочной гипертензии была больше ( $p < 0,005$ ) у реципиентов группы «донор с СЛР»: легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)  $3,4 \pm 2,3$  против  $2,8 \pm 1,6$  ед. Вуда.

Среднее давление легочной артерии (ДЛА) и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) были достоверно выше в группе «донор с СЛР». Реципиенты обеих групп достоверно не различались по частоте применения предтрансплантационной механической поддержки кровообращения (25% – группа «донор с СЛР» и 25,9% – группа «донор без СЛР») и неотложности выполнения ТС (25% – группа «донор с СЛР» и 26,2% – группа «донор без СЛР»). Доля пациентов со статусом неотложности 1А–1В по UNOS была больше в группе «донор с СЛР».

Во всех наблюдениях для трансплантации использовали сердца от доноров с констатированной смертью головного мозга. Возраст донора сердца составил от 21 до 61 ( $41,9 \pm 12,4$ ) года, причиной смерти мозга являлось травматическое ( $n = 10$ ; 35,8%) и нетравматическое ( $n = 18$ ; 64,3%) повреждение головного мозга.

В 4 (14,3%) наблюдениях остановка эффективного кровообращения и проведение последующих реанимационных мероприятий, включая непрямой массаж сердца, произошли на догоспитальном этапе, в 24 (85,7%) наблюдениях – в условиях стационара: приемное отделение ( $n = 3$ ; 10,7%) и отделение реанимации и интенсивной терапии ( $n = 21$ ; 0,75%). В большинстве наблюдений ( $n = 25$ ; 89,3%) СЛР проводилась однократно, в 3 (10,7%) наблюдениях – двукратно. Задокументированное время СЛР составило от 3 до 35 ( $10,9 \pm 7,9$ ) мин.

При сравнительном анализе выявили, что доля доноров женского пола в группе «донор с СЛР» была больше (39,3% против 19,9% ( $p = 0,024$ ); табл. 2). Напряженность инотропной и вазопрессорной терапии

Таблица 2

**Данные антропометрического, клинического и инструментального обследования посмертного донора сердца (n = 698)**

**Data of anthropometric, clinical and instrumental examination of heart donor (n = 698)**

Показатель	Группа «донор с СЛР» (n = 28)	Группа «донор без СЛР» (n = 670)	Достоверность различия (p)
Возраст, лет	$41,9 \pm 11,0$	$41 \pm 12,4$	1,000
Пол			
женщины, n/%	11/39,3	133/19,9	0,024
мужчины, n/%	17/60,7	537/80,1	
Вес, кг	$78,6 \pm 15,9$	$82 \pm 16,5$	0,285
Отношение «вес донора / вес реципиента»	$1,03 \pm 0,29$	$1,05 \pm 0,21$	0,628
Нетравматическое повреждение головного мозга, n/%	18/64,3	393/58,7	0,734
ИВЛ, сутки	$2,7 \pm 2,1$	$2,7 \pm 3,2$	1,000
МЖП, см	$1,3 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	0,010
ФИЛЖ, %	$65 \pm 10,3$	$64 \pm 8,7$	0,555
Симпатомиметическая терапия, n/%	25/89,3	521/77,8	0,225
Норадреналин			
n/%	24/85,7	475/70,9	0,137
нг/кг/мин (макс.)	$627 \pm 420$	$412 \pm 304$	0,001
Допамин			
n/%	7/25,0	86/12,8	0,116
нг/кг/мин (макс.)	$8,2 \pm 4,6$	$7,4 \pm 5,1$	0,689
Vasoactive-Inotropic Score (VIS), ед. (макс.)	$53,1 \pm 18,7$	$36,2 \pm 9,5$	0,0001
Hb, г/л	$105,5 \pm 32,8$	$111,2 \pm 30,7$	0,337
Общий белок, г/л	$57 \pm 9,7$	$60,3 \pm 12,9$	0,181
Натрий крови, ммоль/л	$145,2 \pm 10,6$	$148,6 \pm 12,1$	0,144
Тропонин I, нг/мл	$0,36 \pm 0,13$	$0,14 \pm 0,15$	0,001
КФК-МВ, пг/мл	$66,0 \pm 34,2$	$58,4 \pm 22,0$	0,082

*Примечание.* ИВЛ – искусственная вентиляция легких, МЖП – межжелудочковая перегородка, ФИЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Hb – гемоглобин [11].

*Note.* ИВЛ – artificial lung ventilation, МЖП – interventricular septum, ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction, Hb – hemoglobin [11].

была также больше ( $p < 0,0001$ ) в группе «донор с СЛР». Достоверно ( $p = 0,01$ ) большей оказалась гипертрофия миокарда сердца ( $1,3 \pm 0,2$  против  $1,2 \pm 0,2$ ). Уровень тропонина I в пробах крови, взятых на этапе оценки по программе «потенциального посмертного донора сердца» был больше ( $p < 0,05$ ), чем в группе «донор без СЛР», при тенденции ( $p = 0,082$ ) к большему уровню КФК-МВ.

У 21 (75,1%) из 28 реципиентов ТС выполнили по бикавальной методике, у 4 (14,3%) – по биатриальной методике, у 3 (10,7%) – по комбинированной методике. Продолжительность анестезиологического

пособия при ТС от донора, перенесшего СЛР, составила  $6,2 \pm 0,8$  ч, оперативного вмешательства –  $4,4 \pm 0,3$  ч, искусственного кровообращения (ИК) –  $75-310$  ( $131 \pm 62,8$ ) мин, ишемии сердечного трансплантата –  $97-236$  ( $159 \pm 43$ ) мин (табл. 3). У всех (100%) реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде для поддержания адекватной насосной функции сердечного трансплантата применили одно- или многокомпонентную кардиотоническую терапию.

По продолжительности ишемии миокарда и ИК достоверного различия между реципиентами групп «донор с СЛР» и «донор без СЛР» получено не было.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика течения периоперационного периода у реципиентов при ТС от доноров с СЛР и без СЛР**  
**Comparative characteristics of perioperative period of recipients in CPR donor and control group**

Показатель	Группа «донор с СЛР» (n = 28)	Группа «донор без СЛР» (n = 670)	Достоверность различия (p)
Ишемия миокарда, мин	$159,2 \pm 43,7$	$169,8 \pm 57,9$	0,342
ИК, мин	$131,4 \pm 62,8$	$127,8 \pm 45,0$	0,681
Допамин n/% мкг/кг/мин (макс.)	28/100,0 $7,9 \pm 3,8$	638/95,2 $6,2 \pm 3,2$	0,470 0,006
Добутамин n/% мкг/кг/мин (макс.)	18/64,3 $5,1 \pm 1,8$	450/67,2 $4,7 \pm 1,6$	0,911 0,198
Адреналин n/% мкг/кг/мин (макс.)	26/92,9 $68,9 \pm 27,1$	657/98,1 $60,6 \pm 29$	0,232 0,0001
Норадреналин n/% мкг/кг/мин (макс.)	2/7,1 $75 \pm 35,3$	82/12,2 $87 \pm 30,1$	0,606 0,041
Левосимендан, n/%	20/71,4	469/70,0	0,961
Vasoactive-Inotropic Score (VIS), ед. (макс.)	$17,9 \pm 5,0$	$16,1 \pm 3,9$	0,018
иNO (10–40 ppm), n/%	4/14,3	174/25,9	0,243
Ранняя дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая МПК, n/%	3/10,7	126/18,8	0,405
постОТС-ВАЭКМО (продолженное+первичное) n/%	3/10,7	126/18,8	0,405
преОТС, продолженное > 4 суток, n/%	2/7,1	51/7,6	0,785
постОТС, первичное	1/3,6	75/11,2	0,338
Другие методы посттрансплантационной МПК, n/%	–	–	
Вариант дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей МПК: бивентрикулярный, n/% правожелудочковый, n/% левожелудочковый, n/%	– 3/100 –	76/60,3 44/34,9 6/4,8	
Активизация (экстубация трахеи) на операционном столе, n/%	9/32,1	162/24,2	0,462
Продолжительность ИВЛ, ч	$37,1 \pm 29,2$	$37,4 \pm 32,2$	0,961
Постоянные методы ЗПТ, %	12/42,9	254/37,9	0,742
SOFA, наибольший балл	$6,2 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,4$	0,192
Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ, сут	$8,1 \pm 12,7$	$8,9 \pm 10,2$	0,688
Продолжительность кардиотонической терапии в раннем посттрансплантационном периоде, сут	$7,6 \pm 2,1$	$6,8 \pm 3,0$	0,163
Госпитальная летальность, n/%	3/10,7	58/8,7	0,971

По частоте применения допамина, добутамина, адреналина и норадреналина группы не различались. Максимальные дозировки допамина, норадреналина и адреналина и значение индекса Vasoactive-Inotropic Score были больше ( $p < 0,05$ ) в группе «донор с СЛР».

У 5 (71,4%) из 7 реципиентов группы «донор с СЛР» с предтрансплантационной краткосрочной МПК методом периферической ВА ЭКМО ее применение было прекращено в течение первых суток после ТС в отсутствие гемодинамических и эхокардиографических проявлений ранней дисфункции сердечного трансплантата. У 2 (28,6%) реципиентов предтрансплантационная ВА ЭКМО была продолжена до 4 и 6 суток после ТС в связи с развитием ранней дисфункции сердечного трансплантата. Объемная скорость экстракорпорального кровотока у этих реципиентов составила от 2,2 до 3,4 л/мин. У одного реципиента без предтрансплантационной МПК применение ВА ЭКМО (первичное назначение) в посттрансплантационном периоде было вызвано развитием ранней дисфункции сердечного трансплантата. Таким образом, в группе «донор с СЛР» частота возникновения тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей применения ВА ЭКМО в раннем посттрансплантационном периоде, составила 10,7% ( $n = 3$ ) и достоверно ( $p = 0,405$ ) не отличалась от группы «донор без СЛР»

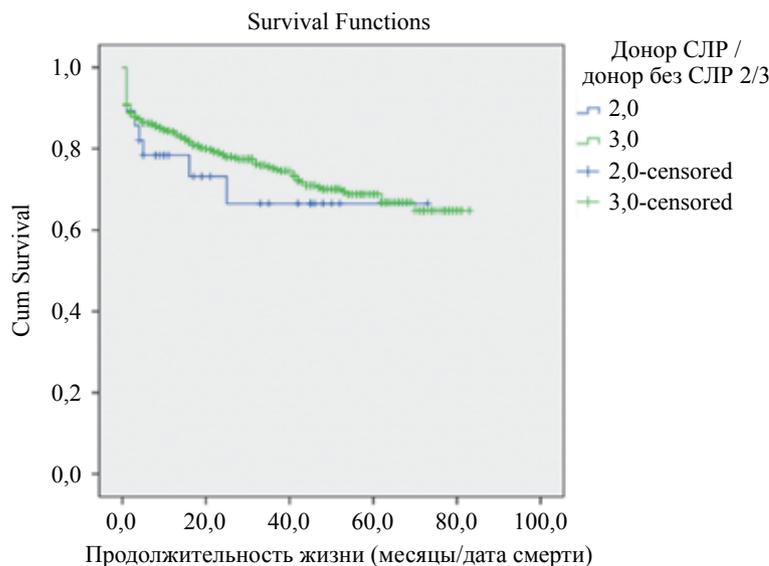
(18,8%;  $n = 126$ ). Во всех случаях применение посттрансплантационной МПК было связано с развитием острой правожелудочковой дисфункции пересаженного сердца.

По частоте развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей применения посттрансплантационной МПК, реципиенты групп «донор с СЛР» и «донор без СЛР» достоверно не различались. В обеих группах с целью посттрансплантационной МПК использовали ВА ЭКМО.

У 32% реципиентов при ОТС от донора после СЛР ( $n = 9$ ) выполнили раннюю активизацию и экстубацию трахеи на операционном столе. При отсутствии показаний к ранней активизации продолжительность ИВЛ составила  $37,1 \pm 29,2$  часа.

По степени проявления полиорганной дисфункции (SOFA, наибольший балл) и продолжительности лечения в ОРИТ реципиенты исследуемой группы достоверно не отличались. Госпитальная летальность составила 10,7% ( $n = 3$ ) и достоверно не отличалась от показателей контрольной группы. Причинами летального исхода были прогрессирующая полиорганная недостаточность и сепсис.

При сравнительном анализе нами не было выявлено достоверного различия в одно-, трех- и пятилетней выживаемости реципиентов групп «донор с СЛР» и «донор без СЛР» (рис. 2).



Сводка обработки наблюдений

Донор СЛР / донор без СЛР 2/3	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
2,0	28	8	20	71,4%
3,0	670	157	513	76,6%
Overall	698	165	533	76,4%

Общие сравнения

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,538	1	,463

Рис. 2. Кумулятивная пропорциональная выживаемость реципиентов сердца групп «донор с СЛР» ( $n = 28$ ) и «донор без СЛР» ( $n = 670$ )

Fig. 2. Survival of the heart recipients in CPR donor group ( $n = 28$ ) and without CPR donor group ( $n = 670$ )

## ОБСУЖДЕНИЕ

ТС от доноров со смертью головного мозга, перенесших СЛР, остается спорной из-за опасения развития тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата и худших непосредственных и отдаленных результатов вследствие возможного повреждающего влияния перенесенной во время СЛР тепловой ишемии (до фармакохолодовой консервации) на морфофункциональное состояние сердечного трансплантата [12]. Только у 30% доноров со смертью мозга, перенесших СЛР, сердца используются для последующей трансплантации [13].

Однако сохраняющаяся высокой диспропорция между количеством подходящих для трансплантации донорских сердец и количеством пациентов, нуждающихся в ТС (прежде всего в ее неотложном выполнении), способствует либерализации критериев сердечного донорства [14]. Использование сердец от доноров, перенесших СЛР, является одним из подходов к расширению критериев сердечного донорства [13]. Внедрение технологии контролируемого асистолического донорства с или без последующей *ex vivo* перфузии изъятых сердца показывает возможность успешного восстановления насосной функции сердечного трансплантата, перенесшего разную по продолжительности тепловую ишемию до начала фармакохолодовой консервации [15–17].

По данным международных и национальных трансплантационных регистров, количество потенциальных доноров сердца с одним или несколькими эпизодами СЛР на этапе, предшествующем кондиционированию, или в его процессе, достаточно значимо. В соответствии с данными регистра UNOS за период 1998–2012 гг. в США 11% потенциальных доноров (4964 из 44 744) подверглись успешной СЛР с восстановлением спонтанного сердечного ритма и системного кровообращения, но только сердца от 28,8% этой категории потенциальных доноров ( $n = 1427$ ) были признаны пригодными для ТС [10]. Исследование Quader M. et al. продемонстрировало, что для трансплантации чаще признавались пригодными сердца от более молодой по возрасту категории доноров с СЛР ( $25 \pm 15$  лет против  $39 \pm 18$  лет,  $p \leq 0,0001$ ), среди которых доноров мужского пола и доноров с травматическим механизмом смерти головного мозга было достоверно больше [10]. Предпочтение чаще отдавалось донорским сердцам при продолжительности СЛР менее 15 мин и с сохраненной ФИЛЖ ( $61,4 \pm 9,0\%$  против  $48,2 \pm 17,3\%$ ).

Cheng A. et al. (2016 г.) исследовали влияние продолжительности СЛР у донора на характер восстановления насосной и сократительной функции сердечного трансплантата и продемонстрировали удовлетворительные результаты при выполнении ТС от доноров, перенесших реанимационные мероприятия продолжительностью более 30 мин [9]. Авторы

сравнили выживаемость 4 категорий реципиентов: без СЛР ( $n = 10\ 604$ ); СЛР < 20 мин ( $n = 639$ ); СЛР в 21–30 мин ( $n = 154$ ); СЛР > 30 мин ( $n = 187$ ). Исследование не выявило различий по возрасту, полу, встречаемости диабета (3–6%), кардиотонической и вазопрессорной поддержке, ФИЛЖ. У сердечных доноров с СЛР > 30 мин выявили более высокие ( $p < 0,002$ ) значения тропонина I (1,72 нг/мл), что, возможно, было связано с большей продолжительностью реанимационных мероприятий. ТС от доноров с СЛР более 30 мин наиболее часто выполняли реципиентам, нуждавшимся в экстренной ТС (статус неотложности 1А UNOS). Реципиенты после ТС от доноров с различной продолжительностью СЛР достоверно не различались по величине по 30-дневной (95–96%), 1-летней (88–90%) и 5-летней (72–75%) выживаемости

Ali A.A. et al. изучали результаты 604 ТС у взрослых от доноров с СЛР  $15 \pm 8$  мин [18]. В данном исследовании доноры, перенесшие СЛР, также были достоверно младше (соответственно  $29 \pm 12$  лет против  $35 \pm 13$  лет). Реципиенты не различались по выживаемости: 1-летняя – 94,2 и 83,6% и 5-летняя – 79,8 и 74,5%.

Высокие показатели летальности в листе ожидания педиатрической ТС обуславливают необходимость использования сердец от доноров с расширенными критериями, в том числе перенесших СЛР. В исследовании de Vegona J.A. et al. (1993 г.) провели сравнение результатов педиатрической ТС у групп реципиентов от доноров с СЛР ( $n = 68$ ) и без СЛР ( $n = 72$ ) [19]. Исследуемые группы не различались по продолжительности посттрансплантационного лечения в условиях ОРИТ, длительности ИВЛ, дозировкам кардиотоников. По данным Kuhn M.A. et al., наиболее часто ТС от доноров с СЛР выполнялась реципиентам детского возраста с врожденными пороками сердца, нуждавшимся в неотложной трансплантации [20].

В исследованиях, посвященных ТС от доноров с СЛР, не было выявлено различия в ранней и отдаленной выживаемости реципиентов по сравнению с реципиентами от доноров без СЛР [9, 10, 18]. Возможным объяснением столь неожиданных результатов является предположение, что сам эпизод неэффективного кровообращения с последующим восстановлением системной гемодинамики у потенциального донора сердца создает условия для развития толерантности миокарда (ишемическое прекондиционирование) к ишемически-реперфузионному повреждению при смерти головного мозга, последующей фармакохолодовой консервации и реперфузии сердечного трансплантата [18].

Проведенное нами исследование демонстрирует, что доля ТС от доноров, перенесших СЛР, в нашем центре составила 4,0%. ТС от данной категории чаще

выполнялась реципиентам, нуждавшимся в неотложной трансплантации. Необходимо учитывать, что при кондиционировании доноров сердца с перенесенной СЛР требуется более высокая вазопрессорная и/или кардиотоническая терапия, что может быть связано с перенесенным ишемическим повреждением миокарда, на что указывало более высокое значение тропонина I и КФК-МВ. Как показало наше исследование, характер восстановления начальной функции сердечного трансплантата от доноров с СЛР не отличался от реципиентов сердца от доноров без СЛР. Наличие эпизода СЛР у донора сердца негативно не повлияло на частоту развития и выраженность ранней дисфункции сердечного трансплантата, на раннюю и отдаленную выживаемость реципиентов. Сердца от доноров с перенесенной СЛР, даже при длительных (более 30 мин) сроках реанимационных мероприятий могут быть приемлемыми для последующей трансплантации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация сердца от доноров, перенесших сердечно-легочную реанимацию, является одним из вариантов увеличения доступности трансплантации и не сопровождается увеличением частоты развития ранней дисфункции сердечного трансплантата.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mehra MR. Heart transplantation at 50. *Lancet*. 2017; 390 (10111): e43–e45.
2. Laks H, Marelli D, Fonarow GC et al. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125: 49–59.
3. Shudo Y, Cohen JE, Lingala B et al. Impact of «increased-risk» donor heart on transplant outcomes : a propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 157: 603–610.
4. Bernhardt AM, Reichenspurner H. High-risk donors: extending our criteria in time of organ shortage. *Curr opin organ Transplant*. 2014; 19: 494–499.
5. Tsao C, Chen RJ, Chou NK et al. The influence of donor characteristics on survival after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40: 2636–2637.
6. Delaunay L, Denis V, Darmon PL et al. Initial cardiac arrest is a risk factor for failure of organ procurement in brain-dead patients. *Transplant Proc*. 1996; 28: 289.
7. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW et al. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systemic review and meta-analysis. *Intensive care Med*. 2016; 42: 1661–1671.
8. West S, Soar J, Callaway CW. The viability of transplanting organs from donors who underwent cardiopulmonary resuscitation: a systemic review. *Resuscitation*. 2016; 108: 27–33.
9. Cheng A, Schumer EM, Trivedi JR et al. Does donor cardiopulmonary resuscitation time affect heart transplantation outcomes and survival? *Ann Thorac Surg*. 2016; 102: 751–758.
10. Quader M, Wolfe L, Katlaps G, Kasirajan V. Donor Heart Utilization following cardiopulmonary arrest and resuscitation: influence of donor characteristics and wait times in transplant regions. *Journal Transplantation*. 2014; 519401. doi: 10.1155/2014/519.
11. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T et al. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019; 122: 428–436.
12. Khush KK, Menza R, Nguyen J et al. Donor predictor of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Circulation Heart failure*. 2013; 6: 300–309.
13. Quader ML, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes from cardiac arrest-resuscitation donors. *J Heart Lung transplant*. 2013; 32: 1090–1095.
14. Samsky MD, Patel CB, Owen A et al. Ten-year experience with extended criteria cardiac transplantation. *Circulation Heart Failure*. 2013; 1230–1238.
15. Beuth J, Falter F, Pinto Riberto RV et al. New strategies to expand and optimize heart donor pool: ex vivo heart perfusion and donation after circulatory death: a review of current research and future trends. *Anesth Analg*. 2019; 128: 406–413.
16. Page A, Messer S, Large SR. Heart transplantation from donation after circulatory determined death. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018; 7: 75–81.
17. White CW, Messer SJ, Large SR et al. Transplantation of hearts donated after circulatory death. *Front Cardiovasc Med*. 2018 feb 13; 5: 8. Doi10.3389/fcvm.2018.00008. eCollection 2018. Review.
18. Ali AA, Lim E, Thanikachalam M et al. Cardiac arrest in the organ donor does not negatively influence recipient survival after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31: 929–933.
19. de Begona JA, Gundry SR, Razzouk AJ et al. Transplantation of hearts after arrest and resuscitation. Early and long-time results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 106 (6): 1196–1201.
20. Kuhn MA, Chinnock RE. The acceptance of prolonged CPR donor in pediatric heart transplant recipients: are we ready to push the envelope? *Pediatr Transplant*. 2012; Nov 23; 16 (7): 678–679.

*Статья поступила в редакцию 18.04.2019 г.*

*The article was submitted to the journal on 18.04.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-31-38

# 11-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПОВТОРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ПОЖИЛЫХ РЕЦИПИЕНТОВ В НИИ СП ИМ. Н.В. СКЛИФΟΣОВСКОГО

М.Ш. Хубутия<sup>1, 2</sup>, Н.В. Шмарина<sup>1</sup>, И.В. Дмитриев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

**Актуальность.** Несмотря на улучшение качества и продолжительности жизни реципиентов после трансплантации почки, ограниченный срок функционирования трансплантата диктует необходимость возвращения на заместительную почечную терапию или проведение повторной трансплантации почки. Учитывая, что необходимость повторной трансплантации нередко наблюдается в пожилом возрасте, представляется актуальным оценить результаты повторной трансплантации почки у реципиентов старше 60 лет. **Цель:** провести анализ и сравнить результаты раннего послеоперационного периода после повторных трансплантаций почки, выполненных у реципиентов пожилого и среднего возраста. **Материалы и методы.** Исследование основано на ретроспективном анализе результатов 124 повторных трансплантаций почки, 16 из которых были выполнены пожилым реципиентам (I группа) и 108 – реципиентам в возрасте от 20 до 59 лет (II группа). Сравнивали варианты восстановления функции трансплантатов почки, частоту развития острого отторжения, причины и частоту развития дисфункции и потерь трансплантата, выживаемость реципиентов и трансплантатов в раннем послеоперационном периоде. Использовали клинические, лабораторные, гистологические и инструментальные методы диагностики. **Результаты.** В обеих группах не выявлено статистически достоверных отличий по вариантам восстановления функции почки ( $p = 0,546$ ), частоте полученных исходов трансплантаций почки (нормализация функции 81,2% : 86,1%, дисфункция 6,3% : 4,3%, потери 12,5% : 9,3%;  $p = 0,876$ ), выживаемости реципиентов 100% : 99,1% ( $p = 0,34$ ) и трансплантатов 87,5% : 90,7% ( $p = 0,30$ ). У пациентов I группы, в отличие от пациентов II группы, не было отмечено острых кризов отторжения трансплантата почки (0% и 30,6%,  $p = 0,006$ ). Причинами потерь трансплантатов были: в I группе донорская патология – нефроангиосклероз (12,5%), во II группе – некупируемое острое отторжение (4,6%), донорская патология (3,7%), летальный исход с работающим трансплантатом (0,9%). **Вывод:** показатели выживаемости трансплантатов почки и реципиентов в ранние сроки после трансплантации сопоставимы в обеих группах. Доказана достоверно меньшая частота эпизодов отторжения в исследуемой группе на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

*Ключевые слова:* повторная трансплантация почки, пожилые реципиенты почек, трансплантация почки в пожилом возрасте.

**Для корреспонденции:** Шмарина Нонна Валерьевна. Адрес: 107045, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, к. 2. Тел. (495) 625-28-80. E-mail: nonna\_shm@mail.ru

**For correspondence:** Shmarina Nonna Valer'evna. Address: 3, Bol'shaya Sukharevskaya Square, Moscow 107045, Russian Federation. Tel. (495) 625-28-80. E-mail: nonna\_shm@mail.ru

# 11-YEAR EXPERIENCE OF KIDNEY RETRANSPLANTATION IN ELDERLY RECIPIENTS IN SKLIFOSOVSKY RESEARCH INSTITUTE FOR EMERGENCY MEDICINE

M.S. Khubutia<sup>1, 2</sup>, N.V. Shmarina<sup>1</sup>, I.V. Dmitriev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Academic department of transplantology and artificial organs of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Department of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** In spite of improvements in quality of life and lifetime of kidney transplant recipients the limited time of kidney transplant survival dictate the need for returning back to dialysis or repeat kidney transplantation. In respect that the need of repeat kidney transplantation usually observed in elderly recipients we attach importance in the analysis of outcomes of kidney retransplantation in patients over 60-s. **Aim:** to analyse the early outcomes of kidney re-transplantations in middle-aged and elderly recipients. **Material and methods:** the retrospective analysis of outcomes of 124 repeat kidney transplantations was made (16 transplantations in elderly recipients – Group I; 108 transplantations in recipients aged 20–59 yrs – Group II). The recovery of kidney transplants, acute rejection rates, the causes and the rate of kidney transplant dysfunction and failure, early patient's and kidney transplant' survival rates were analyzed. We used clinical, laboratory, histological and instrumental diagnostics. **Results:** in both groups there were no differences in kidney transplant recovery rates ( $p = 0,546$ ), kidney transplant function (normal function 81,2% vs 86,1%, dysfunction 6,3% vs 4,3%, graft failure 12,5% vs 9,3% ( $p = 0,876$ ), recipient 100% vs 99,1% ( $p = 0,34$ ) and graft survival rates 87,5% vs 90,7% ( $p = 0,30$ ). There were no episodes of acute rejection in patients of group I (0% vs 30,6% ( $p = 0,006$ )). The reason of graft failure in group I – the graft's pathology (nephroangiosclerosis (12,5%), group II – intractable acute rejection (4,6%), graft's pathology (3,7%), patient's death with functioning graft (0,9%). **Conclusion:** there were similar recipient and graft survival rates in both groups. We observed lower acute rejection rate in patients of group I using sufficient immunosuppressive regimens.

*Key words:* repeat kidney transplantation, elderly kidney graft recipients, kidney transplantation in elderly recipients.

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является лучшим вариантом лечения пациентов, страдающих терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 2]. Однако долгосрочная выживаемость почечного трансплантата ограничена, и большинство реципиентов столкнутся с потерей функции почки и будут рассматриваться на повторную трансплантацию [3]. Специалисты австралийского и новозеландского регистра трансплантации сообщают, что годовая выживаемость трансплантата почки от посмертного донора составляет более 90%, пятилетняя – 82–76%, 10-летняя – 62–51%, 15-летняя 48–35% и 20-летняя 20–23%, т. е. через 10–12 лет примерно у 50% реципиентов трансплантат не будет функционировать и потребуются повторная трансплантация [4]. Вторая и последующие трансплантации почки требуют более серьезного подхода к оценке состояния реципиента, донорского органа, выбору стратегии будущей терапии, так как являются более сложными и имеют худшие результаты выживаемости трансплантата, нежели первая

трансплантация [4, 5]. Так, по данным регистра CTS (Collaborative Transplant Study) за период с 1990-го по 2016 г., годовая выживаемость трансплантата при первой трансплантации почки от трупного донора составила – 88%, при второй – 84%, при третьей – 81%, при четвертой и более – 75%. Пятилетняя выживаемость составила соответственно 75, 67, 62 и 56% [6, 7]. Новые данные ученых из Ирана и Республики Корея, полученные при анализе выживаемости трансплантатов почки после повторных трансплантаций, имеют более оптимистичные результаты. Так, в Иране годовая выживаемость трансплантата почки при повторной трансплантации составила 91,9%, а пятилетняя – 86,3% [8], в Республике Корея соответственно 97%, 94,6% [9], однако следует отметить, что 41% повторных трансплантаций почки в Корее были выполнены от живых доноров и нет информации о сенсibilизации реципиентов. Наличие предрасполагающих антител к антигенам HLA у реципиентов почки, особенно донорспецифических, оказывает значительное влияние на результат повторной трансплантации. Мно-

гочисленные исследования отмечают гораздо более высокую частоту развития антителоопосредованного отторжения и худший прогноз выживаемости трансплантатов почки у сенсibilизированных пациентов [10–14]. В листе ожидания на повторную трансплантацию почки, по данным регистров США и Европы, находится 14,5–18,5% реципиентов [15, 16]. Доля аналогичных пациентов в листе ожидания трансплантации почки (ЛОТП) НИИ СП им. Н.В. Склифосовского несколько меньше и составляет 10,8–14,6% от общего числа потенциальных реципиентов. Увеличение ранней диагностики ХПН, значимый рост числа трансплантаций в России, совершенствование иммуносупрессивных режимов и программ наблюдения реципиентов, но при этом отсутствие существенного прогрессирования длительности функционирования первых трансплантатов, ведет к высокой вероятности увеличения числа пациентов на повторную трансплантацию в пожилом возрасте.

**Цель:** анализ результатов повторных трансплантаций почки, выполненных у реципиентов пожилого возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов 124 повторных аллотрансплантаций почек, выполненных в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 2007-го по 2018 г. Критерием включения была повторная трансплантация. Критериями исключения – любые трансплантации почки, кроме

повторной. Критерием распределения по группам был возраст реципиента. Исследуемая группа была представлена 16 реципиентами старше 60 лет, группы сравнения составили 108 реципиентов возрастом от 20 до 59 лет.

Реципиенты обеих групп достоверно не различались по полу, индексу массы тела, сенсibilизации к антигенам HLA и этиологии развития ХПН (табл. 1). Разница в возрасте в группах была статистически значима, так, средний возраст исследуемой группы превышал возраст группы сравнения на 20 лет.

Статистически значимые различия по донорскому и операционному факторам были отмечены при оценке возраста донора, причины его смерти и количеству несовпадений по антигенам главного комплекса гистосовместимости (HLA) (табл. 2). Так, в исследуемой группе пожилым пациентам трансплантацию почки проводили от более возрастных доноров со смертью мозга в результате острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с большим числом несовпадений по антигенам HLA, что аналогично публикуемым данным из Европы. В группе сравнения превалировали доноры среднего возраста, умершие от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) со стандартным подбором к антигенам HLA.

*Иммуносупрессивная терапия.* У всех пациентов в качестве базовой иммуносупрессии использовали ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды, препараты микофеноловой кислоты или ингибиторы mTOR

Таблица 1

**Характеристика групп реципиентов**  
**Recipients' characteristics**

Показатель		I группа (исследуемая) n = 16	II группа (сравнения) n = 108	p
Мужской пол, % (n)		50 (8)	53,7 (58)	0,79
Женский пол, % (n)		50 (8)	46,3 (50)	
Возраст, годы, M (25–75%), min–max		62 (60,5; 64) 60–71	42 (32; 50) 20–59	0,001
Индекс массы тела, BMI, m (25–75%), min–max		25,5 [22,8; 27] 21,1–33	23,8 [21; 27,6] 15,9–40,1	0,213
Содержание предсуществующих антител к HLA MFI > 500 у. е., % (n)		68,8 (11)	63 (68)	0,784
MFI не определены		12,5 (2)	13 (14)	1,000
Основное заболевание, приведшее к ХПН	Хронический гломерулонефрит, % (n)	37,5 (6)	52,8 (57)	0,293
	Поликистоз почек, % (n)	12,5 (2)	1,8 (2)	0,080
	Сахарный диабет 2-го типа, % (n)	6,25 (1)	2,8 (3)	0,428
	Гипертоническая болезнь, % (n)	6,25 (1)	0,9 (1)	0,242
	Нефропатия неясной этиологии, % (n)	18,75 (3)	5,6 (6)	0,091
	ВАРМС, % (n)	0	13,9 (15)	0,214
	Хронический пиелонефрит, % (n)	6,25 (1)	4,6 (5)	0,571
	Системные заболевания, % (n)	6,25 (1)	13 (14)	0,690
Другие, % (n)		6,25 (1)	4,6 (5)	0,571

Таблица 2

**Характеристика групп по донорскому и операционному факторам**  
**The characteristics of donors and surgical technique**

Показатель	I группа (исследуемая) n = 16	II группа (сравнения) n = 108	p
Пол донора:			
мужской, % (n)	56,3 (9)	67,6 (73)	0,403
женский, % (n)	43,7 (7)	21,3 (23)	0,063
нет данных, % (n)	0	11,1 (12)	0,361
Возраст донора <sup>1</sup> , годы, m (25–75%)	55 [50; 57]	43 [32,5; 49,5]	0,0004
Причина смерти донора:			
ОНМК, % (n)	87,5 (14)	44,5 (48)	0,002
ЧМТ, % (n)	6,25 (1)	47,2 (51)	0,002
Нет данных, % (n)	6,25 (1)	8,3 (9)	1,00
Длительность холодовой ишемии <sup>2</sup> , часы, m (25–75%)	11,75 [9,5; 14,5]	14 [11; 16]	0,105
Количество несовпадений по HLA <sup>3</sup> , m (25–75%)	4 [4; 5,5]	4 [3; 4]	0,010

*Примечание.* <sup>1</sup> Расчет на 100 реципиентов II группы из-за утраты данных; <sup>2</sup> расчет на 106 реципиентов II группы из-за утраты данных; <sup>3</sup> расчет на 107 реципиентов II группы из-за утраты данных.

*Note.* <sup>1</sup> Per 100 recipients of group II due to lack of data; <sup>2</sup> per 106 recipients of group II due to lack of data; <sup>3</sup> per 107 recipients of group II due to lack of data.

(табл. 3). Для профилактики острого отторжения у большинства реципиентов применяли химерные моноклональные анти-CD25 антитела (базиликсимаб, даклизумаб) и поликлональные антитела – анти тимоцитарный иммуноглобулин (АТГАМ, тимоглобулин). Индукцию не использовали у пациентов с низким иммунологическим риском. В случае развития острого отторжения лечение начинали с пульс-терапии метилпреднизолоном (3 введения, суммарно 1–1,25 г), при отсутствии эффекта назначали поликлональные антитела и/или процедуры плазмафереза.

В группе I циклоспорин назначали чаще, чем такролимус, в сравнении со II группой, что обусловлено меньшим риском отторжения у пожилых реципиентов.

*Период наблюдений:* с момента проведения операции до восстановления функции трансплантата почки за время госпитализации, или трансплантатэктомии, или отсутствия перспективы восстановления функции трансплантата на основании гистологического заключения, или летального исхода.

*Исследования.* Для оценки состояния и функции почечного трансплантата применяли следующие

Таблица 3

**Характеристика групп по используемой иммуносупрессивной терапии**  
**Immunosuppressive regimens' characteristics**

Препараты		I группа (исследуемая) n = 16	II группа (сравнения) n = 108	p
Базовая иммуносупрессия				
Ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин А, % (n)	25 (4)	7,4 (8)	0,049
	Такролимус, % (n)	75 (12)	92,6 (100)	0,049
Антипролиферативные агенты:	Селективный ингибитор IMPDN: ММФ, ЕС-MPS, % (n)	87,5 (14)	98,1 (106)	0,08
	Ингибитор mTOR: эверолимус, % (n)	12,5 (2)	1,9 (2)	0,08
Кортикостероиды	Метилпреднизолон	100 (16)	100 (108)	
Индукция				
Моноклональные антитела	анти-CD25 (базиликсимаб, даклизумаб), % (n)	31,3 (5)	40,7 (44)*	0,59
Поликлональные антитела	Анти тимоцитарный глобулин, % (n)	50 (8)	60,2 (65)*	0,59
Без индукции, % (n)		18,7 (3)	8,3 (9)	0,19

*Примечание.* \* У 6 пациентов группы сравнения для индукции использовали моно и поликлональные антитела одновременно.

*Note.* \* we used both mono- and polyclonal antibodies for induction in 6 patients of control group.

инструментальные и лабораторные методы диагностики: ультразвуковое и доплеровское исследование почечного аллотрансплантата (ПАТ), динамическую нефросцинтиграфию, биохимические и клинические показатели крови, мочи. Для верификации причины отсроченной функции трансплантата (острое отторжение, ишемически-реперфузионное повреждение) проводили биопсию ПАТ с последующей световой микроскопией и иммуногистохимическим исследованием. Компьютерную томографию с в/в контрастным усилением проводили при наличии дисфункции трансплантата и подозрении на развитие сосудистых осложнений.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакета программного обеспечения Statistica for Windows v.10.0, StatSoft Inc. (США). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения групп использовали тест Манна–Уитни, точный критерий Фишера (двусторонний), критерий  $\chi^2$  для произвольных таблиц. Для оценки выживаемости использовали метод анализа Каплана–Мейера, логарифмический ранговый критерий. Статистически значимыми считали различия  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Восстановление функции трансплантата почки

Статистически значимых различий по вариантам восстановления функции почечного трансплантата – немедленной, отсроченной и отсутствию восстановления функции в обеих группах отмечено не было,  $p = 0,546$  (рис. 1), хотя имелась тенденция к преобладанию первично не функционирующих трансплантатов (ПНФТ) почки в группе пожилых реципиентов в сравнении с реципиентами из стандартной группы.

### Острое отторжение

Более 60% реципиентов обеих групп были сенсibilизированы и получили профилактику острого отторжения преимущественно поликлональными антителами в течение 7–14 дней. У реципиентов старшей возрастной группы при повторной трансплантации почки острое отторжение не наблюдалось. В группе сравнения у 30,6% ( $n = 33$ ) реципиентов развилось острое отторжение,  $p = 0,006$ . У 8,3% ( $n = 9$ ) острое отторжение почечного трансплантата было гормоночувствительным с быстрым клиническим эффектом от лечения пульс-терапией метипредом. У 22,2% ( $n = 24$ ) реципиентов острое отторжение было гормонорезистентным, из них у 17,6% ( $n = 19$ ) оно было успешно излечено с применением поликлональных антител и серии плазмаферезов, а у 4,6% ( $n = 5$ ) лечение острого отторжения было неэффективно, и трансплантаты были удалены.

## Результаты трансплантаций

При оценке результатов повторной трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде у реципиентов обеих групп было выявлено отсутствие достоверных отличий в частоте полученных исходов трансплантаций,  $p = 0,876$  (рис. 2).

Негативные результаты, т. е. результаты трансплантации почки, не приведшие к улучшению или приведшие к ухудшению состояния больного, или

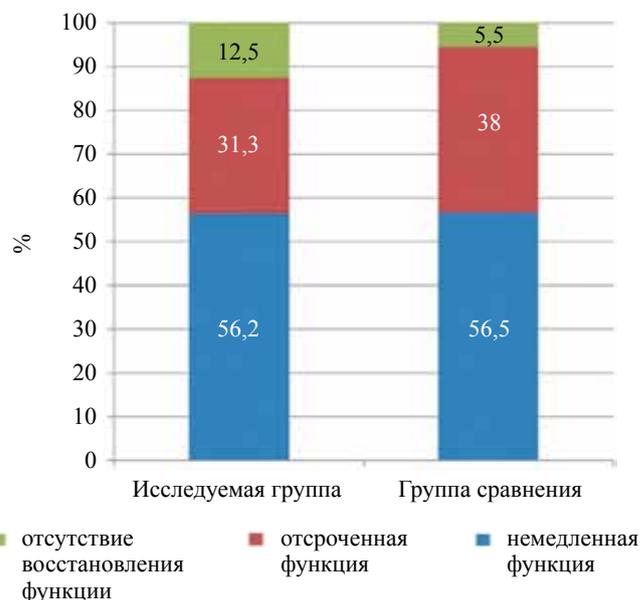


Рис. 1. Варианты восстановления функции трансплантата почки в обследуемых группах

Fig. 1. Kidney graft function recovery in both groups

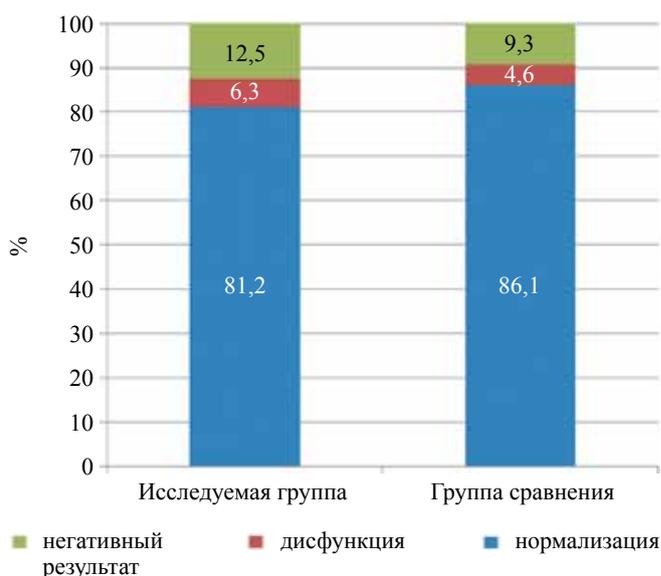


Рис. 2. Результаты трансплантаций почки в обследуемых группах

Fig. 2. Outcomes of kidney transplantation in both groups

смерть реципиента, были отмечены в обеих группах. В исследуемой группе все негативные результаты – 12,5% (n = 2), повлекшие за собой возвращение пациента на заместительную почечную терапию гемодиализом, были связаны с донорским фактором – трансплантацией почки с исходно имевшейся патологией и развитием первично не функционирующего трансплантата. В заключениях биопсий обеих почек фигурировал гипертонический нефроангиосклероз и кортикальный некроз.

В группе сравнения были отмечены следующие негативные результаты.

- Некупируемое острое отторжение – 4,6% (n = 5). В одном случае – острая трансплантационная гломерулопатия, характерная для C4d-негативного гуморального отторжения, возникшая на фоне полного восстановления функции трансплантата. По два случая: сверхострое отторжение, морфологически трактованное как острое гуморальное отторжение с тромботической микроангиопатией и острое гуморальное отторжение на фоне ишемических повреждений ПАТ.
- Донорская патология – 3,7% (n = 4), морфологически диагностирована как фокальный глобальный гломерулосклероз с элементами тромботической микроангиопатии, клинически первично не функционирующий трансплантат.
- Летальный исход с работающим трансплантатом – 0,9% (n = 1) – был связан с развитием инфекционного осложнения – токсического шока, в результате поражения организма реципиента вирусом Varicella Zoster, без стандартной клинической симптоматики. Посмертный диагноз был установлен на основании результатов вскрытия.

**Выживаемость**

Совокупная доля выживших реципиентов обеих групп после повторной трансплантации почки сроком наблюдения 1 месяц составила 0,98. Для проведения статистического анализа сравнения выживаемости двух групп в раннем послеоперационном периоде введен летальный случай в исследуемой группе, происшедший через полгода после трансплантации почки. Совокупная доля выживших реципиентов для каждой группы представлена на рис. 3.

100% (n = 16) выживаемость реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде при повторной трансплантации почки была отмечена в исследуемой группе и 99,1% (n = 107) – в группе сравнения. Достоверной разницы при сравнении выживаемости реципиентов обеих групп получено не было, p = 0,34.

Совокупная доля выживших трансплантатов почки сроком наблюдения 1 месяц для реципиентов

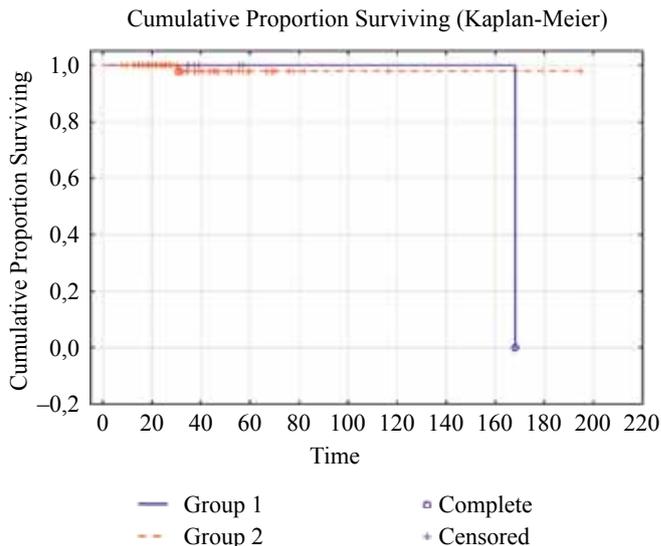


Рис. 3. Совокупная доля выживших реципиентов для обеих групп после повторной трансплантации почки

Fig. 3. Cumulative proportion surviving of recipients after kidney transplantation in both groups

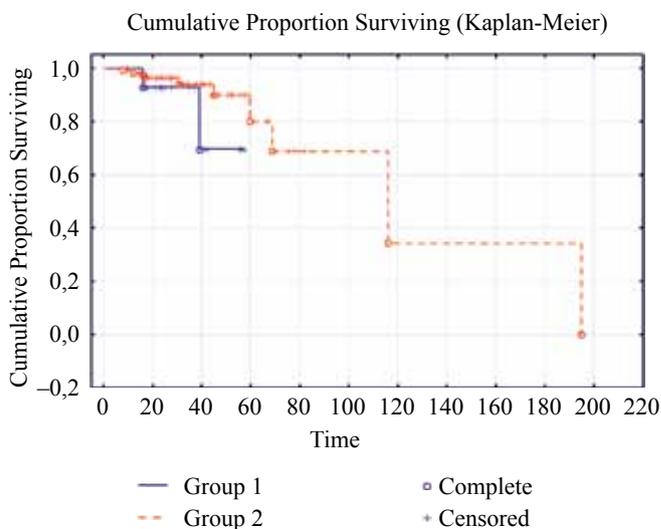


Рис. 4. Совокупная доля выживших трансплантатов в ранний послеоперационный период после повторной трансплантации почки

Fig. 4. Cumulative proportion surviving of kidney grafts in early postoperative period after repeat kidney transplantation

обеих групп составила 0,94, для каждой группы в отдельности представлена на рис. 4.

Выживаемость трансплантатов в раннем послеоперационном периоде при повторной трансплантации почки в исследуемой группе составила 87,5% (n = 14), в группе сравнения – 90,7% (n = 98). Значимых отличий в выживаемости трансплантатов обеих групп отмечено не было, p = 0,30.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выживаемость трансплантатов почки обусловлена рядом факторов, таких как длительность холдовой ишемии, несовпадения по HLA-антигенам, различие протоколов иммуносупрессивной терапии, наличие послеоперационных осложнений, необходимость повторной операции, наличие отсроченной функции трансплантата почки и эпизодов острого отторжения [1].

Важную роль в исходе трансплантации играет сенсibilизация организма реципиента, в большинстве случаев к моменту повторной трансплантации почки у реципиента уже определяют повышенный уровень антител к HLA и донорспецифические антитела, что усложняет послеоперационное течение и снижает частоту выживаемости трансплантатов.

На основании результатов проведенного исследования выявлено, что при повторной трансплантации почки у реципиентов исследуемой группы, несмотря на их сенсibilизацию и большую несовместимость по HLA относительно реципиентов группы сравнения, острое отторжение трансплантата в ранний послеоперационный период не развивалось, что обусловлено рациональным подходом к выбору иммуносупрессивной терапии, достаточной для данной категории реципиентов. Напротив, в группе сравнения мы видим недостаточность этой терапии и необходимость поиска других вариантов для эффективной профилактики развития острого отторжения. Важно отметить, что все негативные исходы в группе пожилых реципиентов были обусловлены донорской патологией, что, безусловно, является следствием недостаточной морфологической оценки донорских органов. Суммарная частота развития ПНФТ из-за имевшейся патологии донорской почки в обеих группах составила 4,8%. С целью снижения указанного осложнения и повышения качества донорских почек необходимо включение претрансплантационной морфологической оценки донорского органа (срочная пункционная биопсия) в протокол его дотрансплантационной оценки.

Максимальные потери трансплантата почки у возрастных реципиентов были из-за отсутствия восстановления функции при трансплантации субоптимальных почек от возрастных доноров. Таким образом, можно полагать, что оптимальных результатов трансплантации у данной категории реципиентов можно достичь, проводя более тщательную оценку качества донорского органа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сделать вывод, что повторная трансплантация почки возможна в пожилом возрасте, выживаемость трансплантатов почки и реципиентов старше 60 лет сопоставимы с выживаемостью трансплантатов и реципиентов

среднего возраста в ранние сроки после трансплантации. Отмечено отсутствие эпизодов отторжения в исследуемой группе на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии. Однако имеется тенденция к более частому развитию первично не функционирующего трансплантата.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Drozdowski J, Wszola M, Kieszek R, Domagala P, Serwanska-Swietek M, Ostaszewska A et al. Results of transplantation of kidneys from expanded criteria donors. *MEDtube Science*. 2014; 11 (2): 29–34.
2. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am. J. Transplant*. 2011; 11 (3): 450–462. PMID: 20973913 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x.
3. Kousoulas L, Vondran FW, Syryca P, Klempnauer J, Schrem H et al. Adjusted Analysis of Relevant Outcome Drivers for Patients after More Than Two Kidney Transplants. *J. Transplant*. 2015: 2015: 712049. PMID: 25722883 DOI: 10.1155/2015/712049.
4. ANZDATA Registry. 41<sup>st</sup> Report, Chapter 7: Kidney Transplantation. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia, 2018: 19–20. Available from: [http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/41streport/c07\\_transplant\\_2017\\_v1.0\\_20181220.pdf](http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/41streport/c07_transplant_2017_v1.0_20181220.pdf).
5. Сушков АИ. Повторная трансплантация почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; XVIII (4): 157–169. Sushkov AI. Repeat kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016; XVIII (4): 157–169. [In Russ, English abstract] DOI: 10.15825/1995-1191-2016-4-157-169.
6. Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation. Principles and Practice. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders: 2014.
7. CTS. Collaborative Transplant Study. Number of Transplant Deceased Donor Kidney Transplants. Available from: <http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-11101-0219&archivemode=false&ts=1551858427312>.
8. Roozbeh J, Malekmakan L, Monavarian M, Daneshian A, Karimi Z. Survival of Kidney Retransplant Compared With First Kidney Transplant: A Report From Southern Iran. *Exp. Clin. Transplant*. 2018; 16 (4): 386–390. PMID: 27855590 DOI: 10.6002/ect.2016.0130.
9. Yeo SM, Kim Y, Kang SS, Park WY, Jin K, Park SB et al. Long-term Clinical Outcomes of Kidney Re-transplantation. *Transplant. Proc*. 2017; 49 (5): 997–1000. PMID: 28583575 DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.03.057.
10. Li X, Ishida H, Yamaguchi Y, Tanabe K. Poor graft outcome in recipients with *de novo* donor-specific anti-HLA antibodies after living related kidney transplantation. *Transpl. Int*. 2008; 21 (12): 1145–1152. PMID: 18803618 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00755.x.

11. *Fernández-Fresnedo G, Pastor JM, López-Hoyos M, Ruiz JC, Zubimendi JA, Gonzalez-Cotruello J et al.* Relationship of donor-specific class-I anti-HLA antibodies detected by ELISA after kidney transplantation on the development of acute rejection and graft survival. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (5): 990–995. PMID: 12686676.
12. *San Segundo D, Rodrigo E, Kislikova M, Ruiz JC, Fernandez-Fresnedo G, Asensio E et al.* Frequencies of circulating B-cell subpopulations before kidney transplantation identify patients at risk of acute rejection. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (1): 54–56. PMID: 25645769 DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.12.011.
13. Antibody induction, DSA and sCD30. Newsletter 3:2016 August 1, 2016. Available from: <http://www.ctstransplant.org/public/newsletters/2016/png/2016-3.html?ts=8237115951853604>.
14. Current impact of preformed antibodies. Newsletter 2:2015. Available from: <http://www.ctstransplant.org/public/newsletters/2015/png/2015-2.html?ts=8720389107985809>.
15. *Heaphy EL, Poggio ED, Flechner SM, Goldfarb DA, Askar M, Fatica R et al.* Risk factors for retransplant kidney recipients: relisting and outcomes from patients' primary transplant. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (6): 1356–1367. PMID: 24731101 DOI: 10.1111/ajt.12690.
16. Eurotransplant. Statistical Report 2017. Available from: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=803150+020288+Statistical+Report+2017+%28online%2913.pdf>.

*Статья поступила в редакцию 1.04.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 1.04.2019*

**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	<p><b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>80248</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">(индекс издания)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">количество комплектов</td> </tr> </table>	<b>80248</b>	(индекс издания)	количество комплектов																					
<b>80248</b>																										
(индекс издания)																										
количество комплектов																										
на 2019 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></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	<p><b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>80248</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">(индекс издания)</td> </tr> </table>	<b>80248</b>	(индекс издания)																						
<b>80248</b>																										
(индекс издания)																										
ДОСТАВочНАЯ КАРТОЧКА																										
на журнал																										
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">ПВ</td> <td style="width: 30%;">место</td> <td style="width: 30%;">ли-тер</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>			ПВ	место	ли-тер																					
ПВ	место	ли-тер																								
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">стоимость</td> <td style="width: 20%;">подписки</td> <td style="width: 20%;">руб.</td> <td style="width: 20%;">коп.</td> <td style="width: 20%;">количество комплектов</td> </tr> <tr> <td></td> <td>пере-адресовки</td> <td>руб.</td> <td>коп.</td> <td></td> </tr> </table>			стоимость	подписки	руб.	коп.	количество комплектов		пере-адресовки	руб.	коп.															
стоимость	подписки	руб.	коп.	количество комплектов																						
	пере-адресовки	руб.	коп.																							
на 2019 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></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: 10.15825/1995-1191-2019-2-39-48

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

В.С. Дайнеко<sup>1</sup>, А.Н. Ананьев<sup>2</sup>, Е.С. Невирович<sup>2</sup>, А.Е. Скворцов<sup>2</sup>,  
С.А. Будылев<sup>4</sup>, А.Н. Селиванов<sup>4</sup>, М.М. Москаленко<sup>4</sup>,  
В.А. Мануковский<sup>1</sup>, О.Н. Резник<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Целью данного исследования явилось изучение результатов трансплантации почки пациентам с терминальной почечной недостаточностью (тХПН), обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек (АДПП). **Материалы и методы.** В ходе исследования был проведен проспективный и ретроспективный анализ результатов трансплантаций почки 46 больным с тХПН, обусловленной АДПП, выполненных в период с 2003-го по 2018 год. Сформировано две группы пациентов. Группа сравнения составлена из 23 (50%) случаев пересадки почки больным, у которых поликистозно-измененные почки (ПКП) на момент трансплантации были сохранены. Исследуемая группа включала 23 (50%) пациента, которым по клиническим показаниям или с целью подготовки в лист ожидания была выполнена предтрансплантационная нефрэктомия нативных почек. В ходе исследования разработан и активно применялся алгоритм обследования и хирургической подготовки к включению в лист ожидания пересадки почки больных с АДПП. **Результаты исследования.** Средний срок наблюдения пациентов, перенесших предтрансплантационную нефрэктомию, составил  $3,6 \pm 2,5$  года, больных с сохраненными нативными почками –  $5,3 \pm 3,08$  года ( $p > 0,05$ ). Периодические боли в поясничной области беспокоили 12 (52,2%) пациентов с сохраненными ПКП. Частота эпизодов лейкоцитурии, бактериурии и(или) гематурии значительно отличалась и составила в исследуемой группе  $0,27 \pm 0,35$  случая в год, в группе сравнения –  $1,49 \pm 0,54$  ( $p < 0,05$ ). Посттрансплантационная нефрэктомия ПКП в различные сроки после трансплантации потребовалась 5 (21,7%) пациентам. Пятилетняя выживаемость трансплантатов в исследуемой группе составила 87,5%, в группе сравнения – 76,1%. Среди больных группы сравнения через 10 лет функцию утратили 76,4% трансплантатов; 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с сохраненными нативными почками составила 90,5% и 80% соответственно, в том числе имел место один летальный исход, обусловленный сепсисом на фоне инфицирования кист сохраненных ПКП. В исследуемой группе летальных исходов не было. **Выводы.** Среди пациентов, которым удалены ПКП, отмечается более благоприятное течение посттрансплантационного периода за счет низкой частоты инфекционных осложнений. Более 60% больных с АДПП нуждаются в выполнении нефрэктомии нативных почек в течение жизни по различным причинам, в том числе более 21,7% – после пересадки почки в связи с осложнениями на фоне иммуносупрессивной терапии. Разумная оценка состояния ПКП и своевременная предтрансплантационная нефрэктомия являются неотъемлемой частью подготовки и ведения в листе ожидания трансплантации пациента с АДПП.

*Ключевые слова:* аутосомно-доминантный поликистоз почек, трансплантация почки.

**Для корреспонденции:** Резник Олег Николаевич. Адрес: Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Тел. (981) 851-30-41. E-mail: onreznik@gmail.com

**For correspondence:** Reznik Oleg Nikolaevich. Address: 3, Budapest str., St.-Petersburg, Russian Federation. Tel. (981) 851-30-41. E-mail: onreznik@gmail.com

# RESULTS OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL FAILURE CAUSED BY AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

V.S. Daineko<sup>1</sup>, A.N. Ananiev<sup>2</sup>, E.S. Nevirovich<sup>2</sup>, A.E. Skvorcov<sup>2</sup>, S.A. Budylev<sup>4</sup>,  
A.N. Selivanov<sup>4</sup>, M.M. Moskalenko<sup>4</sup>, V.A. Manukovskiy<sup>1</sup>, O.N. Reznik<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> I.I. Dzhaneldidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Clinical hospital № 31, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Aim.** To investigate the renal transplantation results for patients with end-stage renal disease (ESRD) due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD). **Materials and methods.** The study included a prospective and retrospective analysis of the kidney transplantation results in 46 patients with ESRD caused by PKD, performed in the period from 2003 to 2018. Two groups of patients were formed. The comparison group consisted of 23 (50%) cases of kidney transplantation in patients whose polycystic-changed kidneys were preserved at the time of transplantation. The study group included 23 (50%) patients who underwent pretransplantation nephrectomy of native kidneys for clinical indications or to prepare for the waiting list. During the study, an algorithm of examination and surgical preparation for inclusion patients with PKD in the waiting list for kidney transplantation was developed and actively used. **Results.** The mean follow up period of patients who underwent pretransplantation nephrectomy was  $3.6 \pm 2.5$  years, patients with preserved native kidneys –  $5.3 \pm 3.08$  years ( $p > 0.05$ ). Periodic pain in the lumbar region disturbed 12 (52.2%) patients with preserved polycystic-changed kidneys. The frequency of episodes of leukocyturia, bacteriuria and(or) hematuria significantly differed and amounted to  $0.27 \pm 0.35$  cases per year in the study group,  $1.49 \pm 0.54$  ( $p < 0.05$ ) in the comparison group. Posttransplant nephrectomy of polycystic-changed kidneys at different times after transplantation was required in 5 (21.7%) patients. Five-year graft survival in the study group was 87.5%, in the comparison group – 76.1%. Among the patients of the comparison group, 76.4% of transplants lost their function after 10 years. The 5 and 10-year survival rates of patients with preserved native kidneys were 90.5% and 80%, respectively. In particular, there was one fatal outcome due to sepsis on the background of infection with cysts of preserved polycystic kidney. There were no deaths in the study group. **Conclusion.** Among patients whom polycystic-changed kidneys removed, there is a more favorable course of the post-transplant period due to the low frequency of infectious complications. More than 60% of patients with PKD need to perform nephrectomy of native kidneys during life for various reasons, including more than 21,7% need it after kidney transplantation due to complications during immunosuppressive therapy. Reasonable assessment of the polycystic kidneys and timely pretransplantation nephrectomy are an integral part of the preparation and management of the waiting list for transplantation of a patient with PKD.

*Key words:* autosomal dominant polycystic kidney disease, kidney transplantation.

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является методом выбора для лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тХПН), обусловленной ауто-сомно-доминантным поликистозом почек (АДПП). Пересадка увеличивает продолжительность и качество жизни больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии [1, 2].

Выполнение трансплантации почки пациентам с АДПП связано с повышенным риском развития различных хирургических и инфекционных осложнений [3]. Наиболее спорным вопросом в свете минимизации рисков, эффективной и безопасной

подготовки к пересадке для данной категории пациентов является необходимость предтрансплантационной нефрэктомии поликистозно-измененных почек (ПКП).

В соответствии с клиническими рекомендациями удаление нативных почек рекомендовано для освобождения анатомического пространства и при осложнениях АДПП [1, 4]. Нефрэктомия ПКП по клиническим показаниям или с целью освобождения анатомического пространства для трансплантации показана 25–35% пациентов с АДПП [5]. Среднее количество операций, выполненных в связи с осложнениями поликистоза после трансплантации, дости-

гает 20% [5, 6]. Ряд авторов считают, что нет необходимости в рутинном предварительном удалении почек при бессимптомном течении заболевания [6]. Нет единого мнения и по поводу необходимости выполнения билатеральной нефрэктомии поэтапно по одной почке или в течение одного хирургического пособия [7].

Многие авторы показывают лучшую функцию и выживаемость трансплантата у пациентов, перенесших монолатеральную или билатеральную нефрэктомию до трансплантации [8]. Наиболее частой причиной неблагоприятных исходов является развитие системных воспалительных реакций и сепсиса, обусловленного рецидивирующей инфекцией в кистах сохраненных почек на фоне иммуносупрессивной терапии [9–12]. Основными причинами смертности среди трансплантированных пациентов с АДПП являются инфекция и сердечно-сосудистые нарушения [13, 14].

После изучения данных литературы по вопросам тактики лечения и подготовки к трансплантации пациентов с АДПП нам не удалось сформировать представление о предпочтительном алгоритме действий в различных клинических ситуациях. В связи с этим наше исследование направлено на оценку результатов трансплантации почки пациентам с АДПП, перенесшим предтрансплантационную нефрэктомию, в сравнении с больными, которым почки были сохранены.

## ЦЕЛЬ

Целью исследования явился анализ результатов трансплантации почки пациентам с тХПН, обусловленной АДПП, и разработка предпочтительного алгоритма обследования и хирургической подготовки к пересадке почки данной категории больных.

Для достижения целей исследования сформулированы следующие основные задачи:

- оценить влияние предтрансплантационной нефрэктомии на результаты трансплантации почки пациентам с АДПП;
- проанализировать прогностическую значимость размеров ПКП в свете трансплантации почки и хирургического лечения данной категории больных;
- разработать алгоритм обследования, подготовки к трансплантации и ведения в листе ожидания пациентов с АДПП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2003-го по 2018 год в трансплантационном центре была выполнена пересадка почки 49 пациентам с тХПН, обусловленной АДПП. В зависимости от наличия или отсутствия ПКП на момент выполнения трансплантации выборка ( $n = 46$ ) была разделена на 2 группы. Трое больных (предтран-

сплантационная нефрэктомия – 2, нативные почки сохранены – 1) были исключены из исследования в связи с недостаточным количеством информации и малым периодом наблюдения (послеоперационное наблюдение в других центрах, переезд в другие регионы).

Исследуемую группу составили 23 пациента, которым по различным причинам на дотрансплантационном этапе была выполнена нефрэктомия ПКП. Всем больным выполнена аллотрансплантация одного почечного трансплантата от иммунологически совместимого посмертного донора на наружные подвздошные сосуды.

Группа сравнения была сформирована из 23 больных, у которых на момент пересадки ПКП были сохранены.

Группы значительно не отличались по основным параметрам (табл. 1).

Помимо обязательного клинического минимума объем обследования пациента с АДПП включал:

- оценку наличия болей, гематурии, симптомов пиелонефрита и системной воспалительной реакции (ССВР) в течение последних 5 лет;
- оценку лабораторных признаков инфицированности почек;
- УЗИ брюшной полости и почек;
- ЭХО-кардиографию, комплексное кардиологическое обследование;
- спиральную компьютерную томографию с контрастной ангиографией почечных сосудов.

В ходе проведения исследования был разработан алгоритм обследования хирургической подготовки больных к трансплантации почки (рис. 1). Решение о включении в лист ожидания основывалось на комплексной оценке результатов выполненных исследований и индивидуальном подходе к каждому больному.

По данному алгоритму было подготовлено и включено в лист ожидания 35 пациентов. Частота послеоперационных осложнений лапароскопических операций составила 8%, летальных исходов не было.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая структура показаний и сроков выполнения нефрэктомии пациентам с АДПП, включенным в исследование, представлена на рис. 2.

Средний максимальный размер почек (МРП) в группах статистически значимо не отличался и составил соответственно  $204 \pm 35$  мм и  $174 \pm 49$  мм ( $p > 0,05$ ). Однако следует отметить, что значимо отличалась доля пациентов с  $МРП \leq 170$  мм, в группе сравнения этот показатель составил 60,1% против 8,7% в исследуемой группе (рис. 3).

Немедленное мочеотделение имело место в 73,9% случаев в исследуемой группе и в 52,2% в группе

Таблица 1

**Основные характеристики групп пациентов, которым была выполнена аллотрансплантация почки**  
**Main characteristics of the groups patients who underwent kidney transplantation**

Характеристика	Исследуемая группа, n = 23	Группа сравнения, n = 23	p
Мужчины	10 (43,5%)	12 (52,2%)	>0,05
Женщины	13 (56,5%)	11 (47,8%)	
Возраст, лет	52,3 ± 6,8	50,9 ± 9,3	>0,05
Диализ, мес.	48,5 ± 30,5	47,1 ± 33,4	>0,05
Максимальный размер почек, мм	204 ± 35	177 ± 49	>0,05
Посмертный донор	23 (100%)	23 (100%)	>0,05
HLA-совместимость	2,8 ± 1,1	3,1 ± 0,9	>0,05
Иммуносупрессивная терапия			>0,05
– такролимус	13 (56,5%)	9 (39,1%)	
– циклоспорин	10 (43,5%)	14 (60,9%)	
Средний период холодовой ишемии, мин	389,6 ± 121,1	410,2 ± 115,4	>0,05
Средний период тепловой ишемии, мин	36,3 ± 8,29	38,2 ± 9,1	>0,05



Рис. 1. Алгоритм включения в лист ожидания трансплантации почки пациента с тХПН, обусловленной АДПП

Fig. 1. Algorithm for inclusion in the waiting list of kidney transplantation of patients with end-stage renal disease due to polycystic kidney disease



Рис. 2. Структура показаний к нефрэктомии поликистозно-измененных почек у пациентов с АДПП

Fig. 2. Structure of indications for nephrectomy of polycystic- changed kidneys in patients with polycystic kidney disease

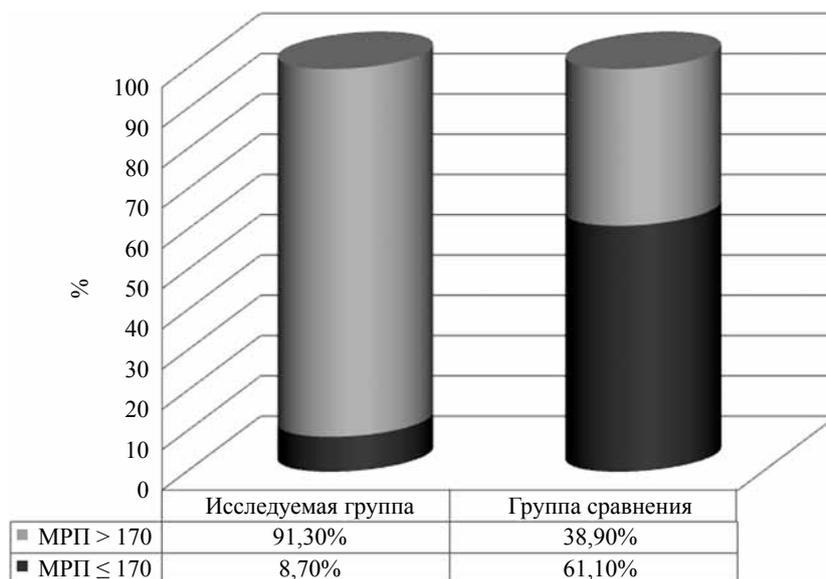


Рис. 3. Доля пациентов с МРП < 170 мм

Fig. 3. Proportion of patients with maximum kidney size less than 170 mm

сравнения (рис. 4). В случаях отсроченной функции трансплантата среднее количество потребовавшихся процедур гемодиализа составило  $12,4 \pm 2,5$  и  $17,7 \pm 4,9$  ( $p > 0,05$ ).

Средний срок наблюдения пациентов значительно отличался и составил в исследуемой группе  $3,6 \pm 2,5$  года, в группе сравнения –  $5,3 \pm 3,08$  года ( $p > 0,05$ ). В ходе исследования оценивались в первую очередь результаты трансплантации за первые 5 лет наблюдения, так как в этот период удалось включить большинство наблюдений.

Периодические боли в поясничной области беспокоили 12 (52,2%) больных с сохраненными ПКП.

Частота эпизодов лейкоцитурии (более 20 лейкоцитов в поле зрения), бактериурии и(или) гема-

турии (более 20 эритроцитов в поле зрения) составила в первой группе  $0,24 \pm 0,3$  случая в год, во второй группе –  $1,49 \pm 0,54$  ( $p < 0,05$ ). Анализы мочи выполнялись с частотой 1 раз в 1,5–2,5 месяца.

Анализ корреляции между максимальным размером поликистозно-измененных почек и частотой эпизодов лейкоцитурии, бактериурии и гематурии в группе сравнения не выявил статистически значимой зависимости. Коэффициент корреляции  $R = 0,065$  (рис. 5).

Нефрэктомия ПКП в связи с инфицированием кист и(или) выраженным болевым синдромом в различные сроки после трансплантации (от 1 месяца до 6 лет) потребовалась 5 (21,7%) пациентам. Таким

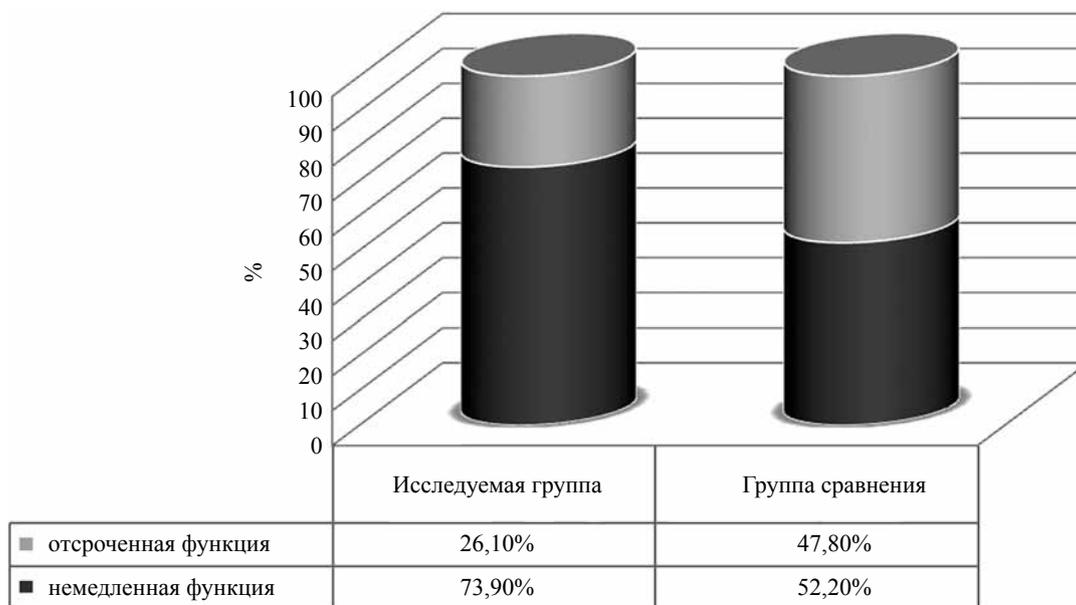


Рис. 4. Оценка функции трансплантата

Fig. 4. Assessment of graft function

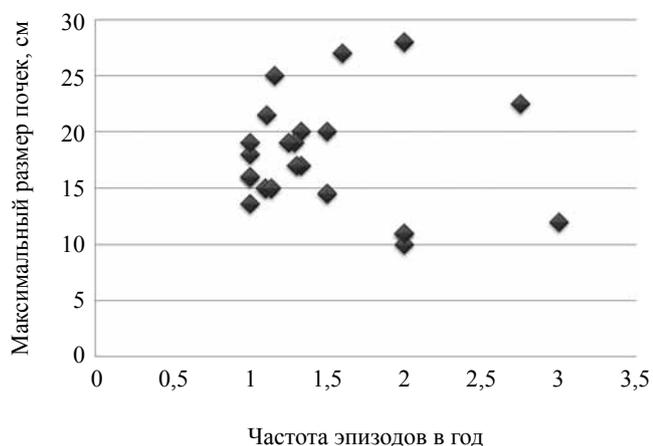


Рис. 5. График корреляции частоты эпизодов лейкоцитурии, бактериурии, гематурии и максимального размера поликистозно-измененных почек ( $R = 0,065$ )

Fig. 5. Graph of correlation in the frequency of episodes of leukocyturia, bacteriuria, hematuria, and the maximum size of the polycystic-changed kidneys ( $R = 0,065$ )

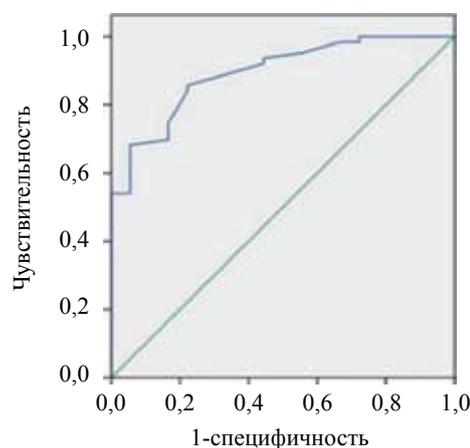


Рис. 6. ROC-кривая прогнозирования необходимости выполнения нефрэктомии в зависимости от максимального размера почки

Fig. 6. ROC-curve for predicting the need for nephrectomy depending on the maximum kidney size

образом, согласно нашим данным, 28 (61%) больным с АДПП, которым была выполнена трансплантация почки, в течение жизни потребовалось удалить ПКП по медицинским показаниям (рис. 2). Среди пациентов, которым нефрэктомия не потребовалась, средний МРП почек составил  $155 \pm 31$  мм, а доля больных с МРП  $\leq 170$  мм – 77,7%.

Учитывая эти данные, для решения задачи оценки прогностической значимости размеров ПКП при принятии решения о выполнении нативной нефрэк-

томии применен ROC-анализ (receiver operating characteristic). В качестве предиктора результата использован МРП, а отклика – необходимость удаления ПКП в связи с осложнениями или при подготовке в лист ожидания трансплантации. ROC-кривые построены с помощью компьютерного пакета SPSS, вычислены координаты оптимальных точек отсечения (рис. 6). По результатам вычислений МРП является хорошим предиктором необходимости выполнения нативной нефрэктомии больным с АДПП (площадь

Таблица 2

**Средний уровень азотемии в различные сроки после трансплантации почки у пациентов с АДПП**  
**The average level of azotemia at different times after kidney transplantation in patients with polycystic kidney disease**

Срок после ТП (мес.)	Креатинин		Мочевина		p
	Исследуемая группа	Группа сравнения	Исследуемая группа	Группа сравнения	
1	122,9 ± 27,6	137,2 ± 43,1	9,18 ± 2,5	10,3 ± 3,4	>0,05
3	114 ± 26	120,2 ± 34,4	8,6 ± 3,0	9,1 ± 4,3	>0,05
6	107,6 ± 28,1	111,7 ± 27,1	7,8 ± 2,0	9,06 ± 3,9	>0,05
12	110,6 ± 28,2	112,4 ± 32,3	8,04 ± 2,4	8,6 ± 3,7	>0,05
24	119 ± 26,9	129,2 ± 62,5	7,4 ± 2,5	8,7 ± 2,9	>0,05
36	123 ± 37,5	134,8 ± 71,8	7,7 ± 2,8	8,8 ± 3,9	>0,05
48	132 ± 68,1	123,8 ± 28,8	9,6 ± 2,5	8,7 ± 3,1	>0,05
60	135,4 ± 40,8	136,2 ± 45,8	10,8 ± 6,7	8,9 ± 4,5	>0,05

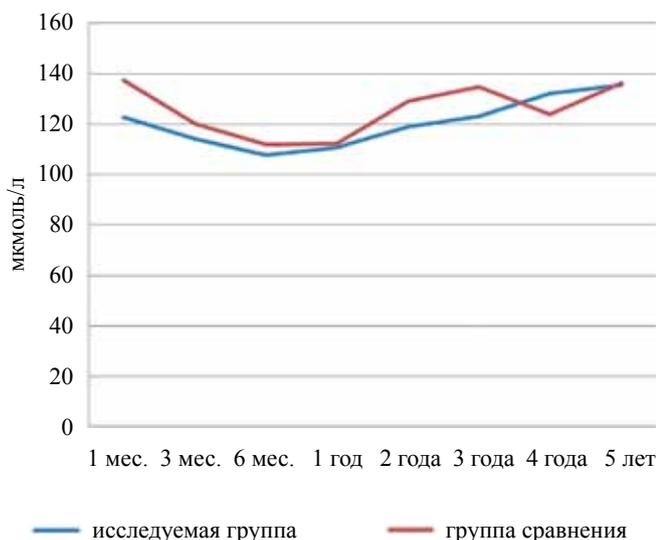


Рис. 7. Уровень креатинина крови в различные сроки после трансплантации почки

Fig. 7. Blood creatinine levels at different times after kidney transplantation

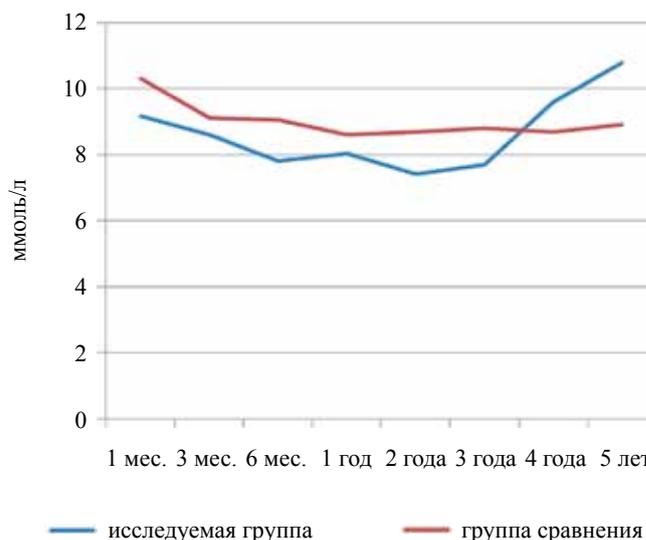


Рис. 8. Уровень мочевины крови в различные сроки после трансплантации почки

Fig. 8. Blood urea level at different times after kidney transplantation

под кривой 0,893). При этом оптимальная точка отсечения 170 мм (чувствительность 85,7%, специфичность 77,8%).

В ходе исследования не было выявлено статистически значимых отличий в уровне азотемии крови в группах (табл. 2). На рис. 7 и 8 представлены графики изменения уровня креатинина и мочевины в течение 5 лет после трансплантации почки.

Выживаемость трансплантатов в течение первого года – 100% в обеих группах. Различия в 2- и 3-летней выживаемости трансплантатов были незначимыми. В группе сравнения через 5 лет функция утрачена в 23,9% случаев. Четырех- и пятилетняя выживаемость трансплантатов в исследуемой группе

составила 100% и 84,6% соответственно. Оценить 10-летнюю выживаемость в исследуемой группе в настоящее время не удалось из-за малого числа наблюдений. Отдельно следует отметить, что в группе сравнения через 10 лет функцию сохранили лишь 46,5% трансплантатов (рис. 9). Летальности в исследуемой группе в течение 5 лет наблюдения не было. Общая летальность в группе сравнения составила 13% (3 больных). 5- и 10-летняя кумулятивная доля выживших составили 87,8% и 73,3% соответственно (рис. 10). В одном случае имел место летальный исход на фоне тяжелого сепсиса, обусловленного инфицированием кист поликистозно-измененных почек, через 6 лет после трансплантации.

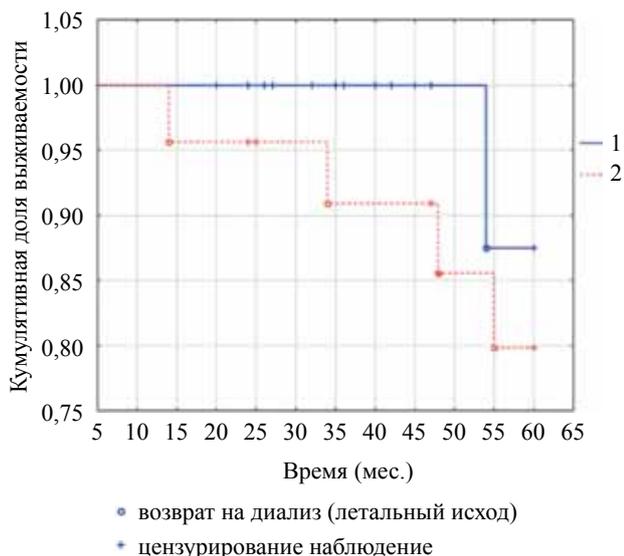


Рис. 9. Выживаемость трансплантатов (1 – исследуемая группа; 2 – группа сравнения)

Fig. 9. The survival of the grafts (1 – study group; 2 – comparison group)

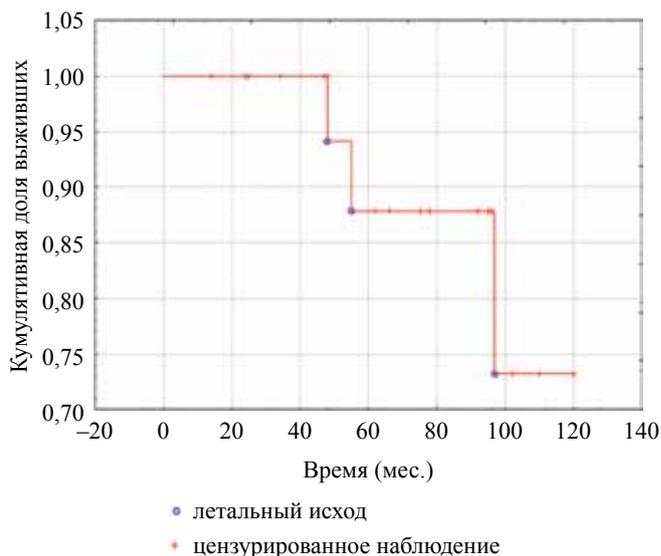


Рис. 10. Выживаемость пациентов с АДПП после трансплантации почки в группе сравнения

Fig. 10. The survival rate of patients with polycystic kidney disease after kidney transplantation in the comparison group

### ОБСУЖДЕНИЕ

Осторожное отношение к удалению ПКП в ходе подготовки к трансплантации связано с традиционно высокой частотой хирургических осложнений и летальностью после этих операций. Внедрение в практическую хирургию лапароскопических технологий позволило значимо снизить риски оперативных вмешательств и поставило вопрос о возможности и целесообразности расширения показаний к предтрансплантационной нефрэктомии.

Значимые различия, полученные при оценке МРП в группах, объясняются не только менее стабильным общим состоянием больных, высокой частотой необходимости нефрэктомии по клиническим показаниям, но и «осторожным» отношением трансплантологов к выполнению пересадки почки больным с сохраненными ПКП средних размеров. Отсутствие корреляции между частотой лейкоцитурии, бактериурии, гематурии и размерами ПКП также усложняет поиск порогового размера для разграничения пациентов на «нуждающихся» и «не нуждающихся» в рутинной предтрансплантационной нефрэктомии. Убедительность данной статистики ограничена невозможностью точной оценки, является ли источником инфекции трансплантат или нативная почка. Подавляющее большинство больных с МРП > 170 мм (26 (86,6%), n = 30) в итоге вошли в исследуемую группу или нуждались в удалении ПКП после трансплантации. Следует также учесть, что из 18 пациентов, которым не потребовалась нефрэктомия, у 14 (77,7%) МРП ≤ 170 мм. В связи с этими обстоятельствами,

а также учитывая результаты ROC-анализа, значение 170 мм было выбрано в качестве порогового для определения показаний к удалению нативных почек в случаях бессимптомного течения АДПП. Необходимо также отметить, что при наличии болевого синдрома или признаков инфекции почек и мочевыводящих путей размер поликистозно-измененных почек значения не имеет, показана лапароскопическая нефрэктомия.

Серьезным аргументом против предтрансплантационной нефрэктомии остается попытка избежать ренопривного состояния. Однако в современных условиях грамотно подобранная заместительная почечная терапия, включающая коррекцию анемии препаратами эритропоэтина, адекватную программу диализа и симптоматическую терапию, позволяет практически исключить проблемы, обусловленные ренопривным состоянием пациента. Для больных с АДПП часто удаление очага хронической инфекции сказывается положительно на качестве жизни. Тем не менее, учитывая то обстоятельство, что большинство пациентов с АДПП в листе ожидания трансплантации находятся в ренопривном состоянии, в нашем центре данная группа больных имеет приоритет при выборе реципиента почечного трансплантата.

Билатеральная или молатеральная нефрэктомия – также вопрос, подлежащий обсуждению. На наш взгляд, у данной категории пациентов большое значение в свете минимизации рисков оперативного вмешательства имеет его малоинвазивность. Поэтапное выполнение молатераль-

ной нефрэктомии в «холодный» период позволяет уменьшить время операции, интраоперационную кровопотерю, площадь раневой поверхности, длительность периода гиперкапнии и гипоксии, выраженность водно-электролитных нарушений после операции (особенно у пациентов с сохраненным диурезом), упрощает подбор режима гемодиализа в раннем и позднем послеоперационном периоде и адаптацию к продолжению заместительной почечной терапии. Особенно большое значение эти доводы имеют в случаях оперативного лечения пациентов с высокими сопутствующими кардиологическими рисками. Методика билатеральной нефрэктомии практически незаменима и выполняется в нашем центре в случаях подковообразной почки, выраженной гематурии или сепсиса, обусловленного нагноением кист, когда невозможно установить, какая из почек является первичным очагом инфекции. Симультантная с трансплантацией нефрэктомия, на наш взгляд, является порочной практикой, так как ставит под угрозу судьбу трансплантата и жизнь пациента из-за большого объема операции и высокого риска инфицирования послеоперационной раны.

В ходе данного исследования большинство наблюдений вошли в 5-летнюю статистику. Представляется важным тот факт, что по истечении 10 лет сохранили функцию лишь 46,5% трансплантатов, пересаженных больным с сохраненными ПКП. Статистические значения основных параметров показывают более благоприятное течение посттрансплантационного периода у пациентов, которым нативные почки удалены по различным причинам до пересадки. Данная ситуация в первую очередь обусловлена низкой частотой инфекции почек и мочевыводящих путей. Согласно нашим данным, частота эпизодов лейкоцитурии, бактериурии, гематурии среди больных, которым выполнена нефрэктомия ПКП, значимо ниже. Убедительно диагностировать, поликистозная почка или трансплантат являются источником инфицирования, как правило, не удавалось при отсутствии явных клинических признаков (например, болевого синдрома). Дополнительные методы обследования также редко давали объективно убедительный ответ на вопрос об источнике инфекции.

Частота необходимости удаления поликистозных почек после трансплантации в связи с серьезными осложнениями достигает 21,7%, что соответствует данным мировой литературы. Также необходимо учесть ранее доказанную инфицированность кист более чем 80% ПКП. Все эти факты ставят под угрозу не только функциональность трансплантата, но и жизнь пациента при сохранении инфицированных ПКП.

По нашему мнению, алгоритмизация обследования, подготовки к пересадке и хирургического ле-

чения пациентов с АДПП, своевременное выполнение нефрэктомии ПКП позволят улучшить не только результаты трансплантации, но и качество жизни данной категории больных

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты трансплантации почки пациентам с АДПП в целом не хуже, чем в случаях тХПН, обусловленной другими причинами. Среди пациентов, которым удалены ПКП, отмечается более благоприятное течение посттрансплантационного периода за счет низкой частоты инфекционных осложнений. Более 60% пациентов с АДПП нуждаются в выполнении нефрэктомии нативных почек в течение жизни по различным причинам, в том числе 21,7% после трансплантации в связи с осложнениями поликистоза на фоне приема иммуносупрессии. В ходе исследования не было выявлено убедительной корреляции между размерами поликистозно-измененных почек и частотой эпизодов инфекции мочевыводящих путей после трансплантации. Однако у подавляющего большинства пациентов, которым были сохранены нативные почки, их максимальный размер не превышал 170 мм. Внедрение лапароскопических технологий позволяет расширить показания и минимизировать операционные риски в ходе хирургического лечения и подготовки в лист ожидания пересадки больных с АДПП. Учитывая необходимость ренопривного состояния большей части пациентов с АДПП, такие больные должны иметь приоритет при выборе реципиента почечного трансплантата. Применение алгоритма хирургической предтрансплантационной подготовки пациентов с АДПП позволит снизить частоту инфекционных осложнений и минимизировать риск выполнения трансплантации почки данной категории больных.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Ars E et al.* Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014; 29 (4): iv95–iv105.
2. *Mehrabi A et al.* Long-Term Follow-Up of Kidney Transplant Recipients With Polycystic Kidney Disease. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2015; 13 (5): 413–420.
3. *Patel P et al.* Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2011; 93 (5): 391–395.

4. *Karam G et al.* Guidelines on Renal Transplantation. *The European Association of Urology*. 2009.
5. *Kirkman MA et al.* Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU international*. 2011; 108 (4): 590–594.
6. *Chebib FT et al.* Native Nephrectomy in Renal Transplant Recipients With Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transplantation direct*. 2015; 1 (10).
7. *Lucas SM et al.* Staged nephrectomy versus bilateral laparoscopic nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Journal of urology*. 2010; 184 (5): 2054–2059.
8. *García-Rubio JH et al.* Graft Survival in Patients With Polycystic Kidney Disease With Nephrectomy of Native Kidney Pretransplant. *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2015; 47 (9): 2615–2617.
9. *Rayner BL et al.* Is preliminary binephrectomy necessary in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease undergoing renal transplantation? *Clinical nephrology*. 1990; 34 (3): 122–124.
10. *Ho-Hsieh H et al.* Renal transplantation for end-stage polycystic kidney disease. *Urology*. 1987; 30 (4): 322–326.
11. *Mendez R et al.* Renal transplantation: In adult patients with end stage polycystic kidney disease. *Urology*. 1975; 5 (1): 26–28.
12. *Delaney V et al.* The impact of ciclosporin in patients with adult polycystic kidney disease following transplantation. *Nephron*. 1991; 59 (4): 537–542.
13. *Chapman AB et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*. 2015; 88 (1): 17–27.
14. *Sulikowski T et al.* Experience with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients before and after renal transplantation: a 7-year observation. *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2009; 41 (1): 177–180.

*Статья поступила в редакцию 20.02.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 20.02.2019*

# СОСУДИСТЫЙ ДОСТУП И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ: ОСОБЕННОСТИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ

А.Б. Зулькарнаев, Н.М. Фоминых, З.Б. Карданахишвили

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

**Цель:** проанализировать особенности причинно-следственной связи типа сосудистого доступа на момент начала гемодиализа (ГД) и выживаемости пациентов с учетом причины хронической болезни почек (ХБП) и коморбидного фона. **Материалы и методы.** В ретроспективный анализ было включено 604 пациента на программном гемодиализе, которые были разделены на три группы: «АВФ» (n = 336) – пациенты, начавшие и продолжившие ГД с использованием АВФ; «ЦВК-АВФ» (n = 152) – пациенты, начавшие ГД с использованием ЦВК с последующей успешной конверсией на АВФ; «ЦВК» (n = 116) – пациенты, начавшие и продолжившие ГД с использованием ЦВК. Пациенты с иными видами конверсий не включались в анализ. Средний период наблюдения с момента начала ГД составил 38 [интерквартильный размах 19; 48] месяцев. **Результаты.** Нескорректированная выживаемость через 5 лет в группе «АВФ» была 61% [95% ДИ 51,8; 71,9], в группе «ЦВК-АВФ» – 53,9% [95% ДИ 42,5; 67], в группе «ЦВК» – 31,6% [95% ДИ 21,4; 41,4]. Выживаемость в группе «ЦВК» отличалась от групп «АВФ» (p < 0,0001) и «ЦВК-АВФ» (p < 0,0001). Пациенты групп «ЦВК-АВФ» и «ЦВК» имели значительно худший коморбидный фон, чем больные группы «АВФ». После коррекции на коморбидность, возраст, пол и причину ХБП выживаемость в группах через 5 лет была: в группе «АВФ» – 56,7% [95% ДИ 51,1; 62,8], в группе «ЦВК-АВФ» – 51,7% [95% ДИ 42,5; 61,7], в группе «ЦВК» – 33,3% [95% ДИ 24; 42,8]. Группа «АВФ» статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» (p < 0,001), но не группы «ЦВК-АВФ» (p = 0,425). Группа «ЦВК-АВФ» также статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» (p = 0,009). Важными факторами риска были сахарный диабет и системные заболевания. У больных сахарным диабетом через 5 лет скорректированная (на пол, возраст, причину ХБП и коморбидность) выживаемость в группе АВФ была 38,1% [95% ДИ 29; 47,1], в группе «ЦВК-АВФ» – 29,7% [95% ДИ 18,9; 41,2], в группе «ЦВК» – 20,3% [95% ДИ 11,6; 31,8]. Группа «АВФ» статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» (p = 0,001), а также от группы «ЦВК-АВФ» (p = 0,011). Группа «ЦВК-АВФ» также статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» (p = 0,021). У больных с системными процессами через 5 лет скорректированная выживаемость в группе АВФ была 34,2% [95% ДИ 18,8; 50,3], в группе «ЦВК-АВФ» – 23,9% [95% ДИ 10,5; 40,3], в группе «ЦВК» – 20,5% [95% ДИ 7,3; 38,5]. Мы не отметили статистически значимых различий между группами (p > 0,05 во всех случаях). **Заключение.** Начало ГД с использованием ЦВК не ухудшает прогноз при условии последующей успешной конверсии на АВФ. Использование ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа ассоциировано со значительным повышением скорректированного риска смерти. У больных сахарным диабетом использование ЦВК ассоциировано с ухудшением скорректированной выживаемости даже при условии последующей успешной конверсии на функциональную АВФ. У больных с системными процессами (васкулиты, миеломная болезнь, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, новообразования почек и др.) отмечается низкая прогнозируемая выживаемость при любых типах сосудистого доступа (значимых различий между типами сосудистого доступа нет). Различия в выживаемости детерминированы не только типом сосудистого доступа, но и во многом коморбидным фоном.

**Ключевые слова:** сосудистый доступ, гемодиализ, артериовенозная фистула, центральный венозный катетер, выживаемость, коморбидность, фактор риска.

**Для корреспонденции:** Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6. Тел. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

**For correspondence:** Zulkarnaev Alexey Batyrgaraevich. Address: building 6, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

# VASCULAR ACCESS AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH HEMODIALYSIS: FEATURES OF CAUSE-EFFECT RELATIONSHIP

*A.B. Zulkarnaev, N.M. Fominykh, Z.B. Kardanakhshvili*

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to analyze features of the causal relationship between the vascular access type at the time of hemodialysis (HD) start and survival rates of patients, taking into account the cause of chronic kidney disease (CKD) and comorbidity. **Materials and methods.** The retrospective analysis included 604 HD patients divided into three groups: «AVF» (n = 336) patients started and continued HD with AVF; «CVC-AVF» (n = 152) patients started HD with CVC and later successfully converted to AVF; «CVC» (n = 116) patients who started and continued HD with CVC only. Patients with other types of conversions were not included in the analysis. The mean follow-up period since the beginning of HD was 38 [interquartile range 19; 48] months. **Results.** Unadjusted survival rate after 5 years in the AVF group was 61% [95%CI 51.8; 71.9], that in the CVC-AVF group – 53.9% [95%CI 42.5; 67], and that in the CVC group – 31.6% [95% CI 21.4; 41.4]. Survival rate in the CVC group varied from that in the AVF ( $p < 0.0001$ ) and CVC-AVF ( $p < 0.0001$ ) groups. CVC-AVF and CVC groups patients had significantly worse comorbidity than that of AVF group patients. After adjustment for comorbidity, age, sex, and cause of CKD, the survival rate in the groups after 5 years came to the following: 56.7% [95%CI 51.1; 62.8] in the AVF group, 51.7% [95%CI 42.5; 61.7] in the CVC-AVF group, 33.3% [95%CI 24; 42.8] in the CVC group. The results in the AVF group differed significantly from that in the CVC group ( $p < 0.001$ ), but not from that in the CVC-AVF group ( $p = 0.425$ ). The results in the CVC-AVF group are also statistically significantly varied from that in the CVC group ( $p = 0.009$ ). Diabetes mellitus and systemic diseases were important risk factors. In the 5 years' time period the survival rate of the group of patients with diabetes mellitus within in the AVF group adjusted (for sex, age, cause of CKD and comorbidity) was 38.1% [95% CI 29; 47.1], that in the CVC-AVF group – 29.7% [95% CI 18.9; 41.2] and that in the CVC group – 20.3% [95% CI 11.6; 31.8]. The results in the AVF group statistically significantly differed from that in the CVC group ( $p = 0.001$ ), and from that in the CVC-AVF group ( $p = 0.011$ ). The results in the CVC-AVF group are also statistically significantly varied from that in the CVC group ( $p = 0.021$ ). In the 5 years' time period the adjusted survival rate within the patients in the AVF group with systemic processes, was 34.2% [95% CI 18.8; 50.3], that in the CVC-AVF group – 23.9% [95% CI 10.5; 40.3], and that in the CVC group – 20.5% [95% CI 7.3; 38.5]. We did not note statistically significant differences between the groups ( $p > 0.05$  in all cases). **Conclusion.** The HD beginning with the use of CVC does not increase the risk of death in case of successful conversion to AVF. The use of CVC as the only vascular access is associated with a significant increase in the adjusted risk of death. Within the patients with diabetes mellitus, the use of CVC is associated with a deterioration of the adjusted survival rate even with subsequent successful conversion to functional AVF. Patients with systemic processes (vasculitis, myeloma, HIV-associated nephropathy, renal neoplasms, etc.) have low predicted survival rate disregarding the type of vascular access (there are no significant differences between the types of vascular access). The differences in survival rates are determined not only by the types of vascular access, but also by the comorbid background.

*Key words: vascular access, hemodialysis, arteriovenous fistula, central venous catheter, survival, comorbidity, risk factor.*

## ВВЕДЕНИЕ

Общепризнано, что нативная артериовенозная фистула (АВФ) – оптимальный сосудистый доступ для гемодиализа (ГД). Больные с АВФ имеют лучшие показатели выживаемости, чем больные с иными типами сосудистого доступа [1–3]. Вместе с тем очевидно, что выживаемость пациентов также определяется множеством других сильных взаимосвязанных факторов: возраст, причина ХБП, коморбидный фон, адекватность диализа (которая также во многом определяется сосудистым доступом), уровень компенсации анемии, минеральных нарушений, нарушений

волемического статуса и др. [4–7]. Более того, ряд факторов (например, пол, возраст, наличие сахарного диабета) также частично ограничивают возможности создания устойчивого сосудистого доступа и могут существенно повлиять на подходы к обеспечению больных оптимальным доступом [8, 9].

В России значительная доля пациентов начинает ГД внепланово с использованием центрального венозного катетера (ЦВК) [10]. При этом большая часть пациентов, начавших ГД с использованием ЦВК, получают впоследствии функциональную АВФ. Начало диализной терапии – один из важнейших и сложней-

ших этапов лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). При этом важно понять, в какой степени ближайшая и отдаленная выживаемость пациентов определяется сосудистым доступом на момент начала ГД, а в какой – другими факторами. Это приобретает еще большую актуальность в свете того, что, как мы писали ранее [11], формирование АВФ за неделю до начала ГД или в течение двух недель после начала ГД сопряжено с повышенным риском тромбоза АВФ.

**Цель исследования:** проанализировать особенности причинно-следственной связи типа сосудистого доступа на момент начала ГД и выживаемости пациентов с учетом причины ХБП и коморбидного фона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Пациенты.** В ретроспективный анализ было включено 604 пациента на программном гемодиализе, которые удовлетворяли критериям включения: возраст более 18 лет, продолжительность гемодиализа не менее 12 месяцев (если смерть пациента происходила раньше, такое наблюдение включалось в анализ), наличие достоверных сведений об анамнезе и катамнезе, один из трех вариантов сосудистого доступа. Конечная точка – смерть пациента. Пациенты были разделены на три группы: «АВФ» (n = 336 – 55,6%) – пациенты, начавшие и продолжившие ГД с использованием АВФ (у пациентов этой группы в случае тромбоза АВФ применялся ЦВК менее 30 дней), «ЦВК-АВФ» (n = 152 – 25,2%) – пациенты, начавшие ГД с использованием ЦВК с последующей успешной конверсией на АВФ и «ЦВК» (n = 116 – 19,2%) – пациенты, начавшие и продолжившие ГД с использованием ЦВК (попытки создания другого сосудистого доступа были безуспешны). Пациенты с иными видами конверсий не включались в анализ, в случае трансплантации почки наблюдение было цензурировано.

Средний период наблюдения с момента начала ГД всей когорты составил 38 [интерквартильный размах – ИКР 19; 48] месяцев, выживших – 44 [ИКР 37; 50] месяцев (минимум 16, максимум 60).

Для оценки коморбидного фона была использована шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [12] в модификации Миллера [13] как наиболее удобная для ретроспективного анализа в условиях нашего центра. Кроме того, эта шкала не включает в себя возраст, что позволяет проанализировать влияние этого предиктора отдельно. Данная шкала предполагает оценку состояния пациента по 14 категориям (изначально шкала включала 13 категорий, позже была добавлена категория «кровотворная система»). Ухудшение коморбидного фона сопровождается увеличением количества баллов по шкале CIRS (теоретический диапазон количества баллов от 0 до 56).

Обобщенные данные пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Показатели пациентов (n = 604)

#### Patients data (n = 604)

Пол (м/ж)	53,3/46,7%
Возраст, лет	56 [33; 69]*
Причины ХБП	
– гломерулонефрит	31% (187)
– пиелонефрит	11,8% (71)
– сахарный диабет	25,7% (155)
– поликистоз почек	16,2% (98)
– системные процессы	15,4% (93)

*Примечание.* \* медиана и интерквартильный размах

*Note.* \* median and interquartile range.

К группе системных процессов были отнесены больные с васкулитами, миеломной болезнью, ВИЧ-инфекцией, больные с новообразованием почек (часть из них – ренопривные), больные, перенесшие химиотерапию, имеющие длительный анамнез наркомании, и др.

**Источник данных.** Основой для составления базы данных была систематизированная информация, полученная из Медицинской информационной системы ЛПУ «Эверест» версии 15.3 (ЗАО «АИТ-холдинг»), а также из амбулаторных диализных центров.

**Статистическая обработка.** Количественные показатели приведены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР).

Нескорректированную выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана–Мейера с построением кривых выживаемости и вычислением несимметричных 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Значимость различий оценивали при помощи критериев log-rank (отдаленный период) и Breslow (ближайший период). Получали скорректированную оценку выживаемости и проводили анализ факторов риска при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals). Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска проводили при помощи анализа мартингалов остатков (martingale residuals). Также графики этих остатков анализировали на предмет выбросов (outliers) совместно с анализом DFBETAs для идентификации влиятельных наблюдений. Проверку на коллинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы.

При оценке соблюдения допущений регрессии Кокса было выявлено, что предиктор «тип доступа» имеет статистически значимую зависимость от времени, что нарушает предположение о пропорциональности. Для устранения этой зависимости включали этот предиктор

тор как зависящую от времени ковариату (использовали нормировку на среднее значение логарифма времени:  $\text{access\_type\_tvc} = \text{access\_type} \times (\ln(t) - \text{mean\_ln}(t))$ ). Диагностика модели показала ее приемлемое качество. Точечные доверительные интервалы для скорректированной кривой выживаемости вычисляли при помощи процедуры «survsci» [14].

Сравнение количества баллов на шкале CIRS проводили при помощи критерия Краскела–Уоллиса (в качестве омнибусного теста) и критерия Данна (для апостериорных попарных сравнений). Зависимость коморбидности от возраста исследовали при помощи рангового критерия корреляции Спирмена.

Смертность исследовали при помощи анализа инцидентности (incidence rate). Под инцидентностью понимали интенсивность наступления событий: количество событий за стандартизованный временной интервал (количество смертей на 100 пациенто-месяцев наблюдения). Отношение двух инцидентностей (incidence rate ratio – IRR) интерпретировали как относительный риск.

Статистическую обработку проводили в программе Stata 14.2 (StataCorp, США). Оценивали двусторонний уровень значимости. Значения p-value менее 0,05 считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нескорректированная выживаемость представлена на рис. 1. Через 60 месяцев выживаемость в группе «АВФ» была 61% [95% ДИ 51,8; 71,9], в группе «ЦВК-АВФ» – 53,9% [95% ДИ 42,5; 67], в группе «ЦВК» – 31,6% [95% ДИ 21,4; 41,4].

Из рис. 1 видно, что интенсивность наступления событий непостоянна во времени, при этом эта динамика также различается и между группами. Выявленная зависимость заслуживает отдельного анализа (рис. 2). Пациенты групп «ЦВК-АВФ» и «ЦВК» в течение первого года от начала ГД имели более высокие показатели смертности (incidence rate) по сравнению с «АВФ»: IRR 1,74 [95% ДИ 1,086; 2,767],  $p = 0,0219$  и 3,016 [95% ДИ 1,943; 4,674],  $p < 0,001$  соответственно. Группы «ЦВК» и «ЦВК-АВФ» также различались (даже с поправкой на множественные сравнения) по интенсивности наступления событий: IRR 1,73 [95% ДИ 1,081; 2,797],  $p = 0,023$ .

Далее (ко второму году после начала ГД) в группе «ЦВК-АВФ» происходило значительное снижение интенсивности событий, и мы не отметили различий между этими группами в течение всего оставшегося анализируемого периода. Интенсивность событий в группе «ЦВК» оставалась значительно выше, чем в группах «АВФ» и «ЦВК-АВФ» до третьего года включительно: IRR 2,669 [95% ДИ 1,108; 5,951],  $p = 0,03$  (по сравнению с объединенным показателем для групп «АВФ» и «ЦВК-АВФ»). Далее статистически значимые различия между группами отсутствовали.

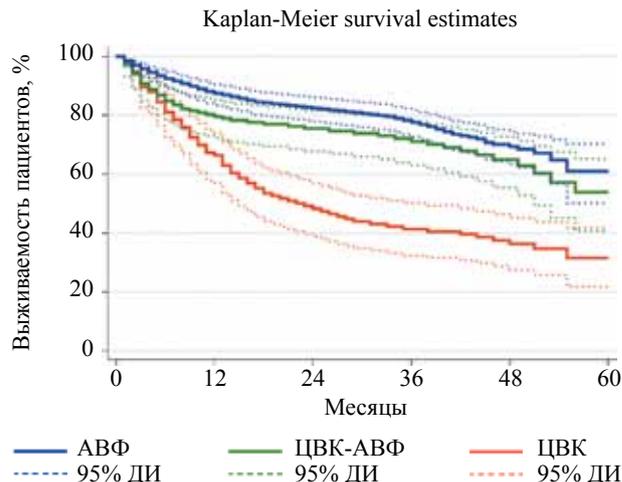


Рис. 1. Выживаемость пациентов в зависимости от типа сосудистого доступа. Значимость различий: log rank «АВФ»–«ЦВК-АВФ»:  $p = 0,119$ , «ЦВК-АВФ»–«ЦВК»:  $p < 0,0001$ , «АВФ»–«ЦВК»:  $p < 0,0001$ ; Breslow «АВФ»–«ЦВК-АВФ»:  $p = 0,031$ , «ЦВК-АВФ»–«ЦВК»:  $p < 0,0001$ , «АВФ»–«ЦВК»:  $p < 0,0001$

Fig. 1. Survival rates of patients depending on the type of vascular access. Significance of differences: log rank «AVF»–«CVC-AVF»:  $p = 0.119$ , «CVC-AVF»–«CVC»:  $p < 0.0001$ , «AVF»–«CVC»:  $p < 0.0001$ ; Breslow «AVF»–«CVC-AVF»:  $p = 0.031$ , «CVC-AVF»–«CVC»:  $p < 0.0001$ , «AVF»–«CVC»:  $p < 0.0001$

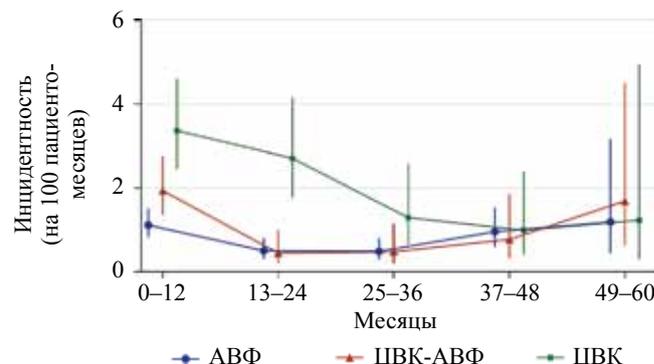


Рис. 2. Смертность (инцидентность) на 100 пациенто-месяцев в зависимости от типа сосудистого доступа

Fig. 2. Mortality (incidence rates) per 100 patient-months, depending on the type of vascular access

Мы рассмотрели различия в коморбидности в зависимости от типа доступа и причины ХБП (рис. 3).

Больные, отнесенные к группе «гломерулонефрит» обладали самым благоприятным коморбидным фоном на момент начала ГД, в то время как больные в группе «сахарный диабет», и особенно «системные процессы», – самым неблагоприятным. Больные групп «пиелонефрит» и «поликистоз» не имели значимых различий. При этом зависимость количества баллов CIRS от возраста (в общей когорте) была статистически значимая, но слабая:  $p = 0,32$ ,  $p = 0,001$ .

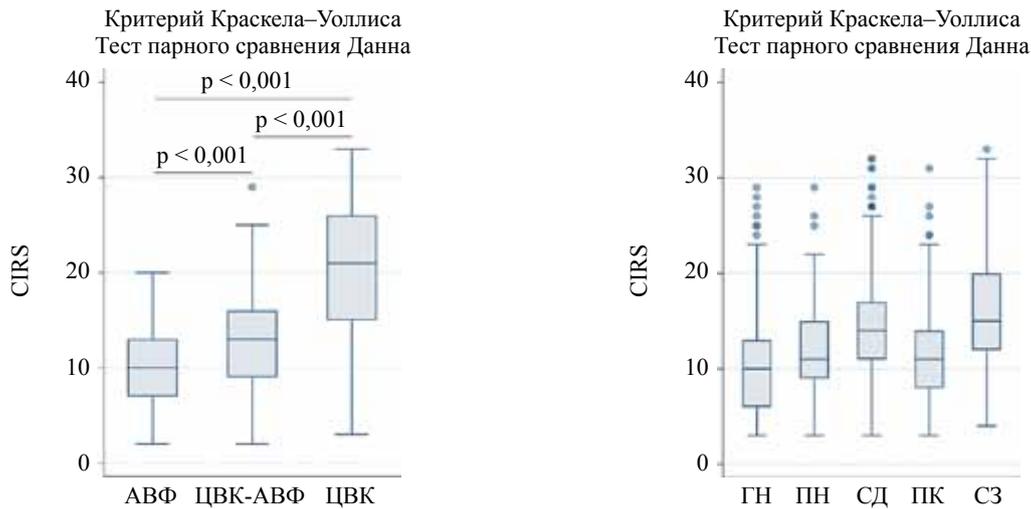


Рис. 3. Различия в коморбидности между группами, а также при разных причинах ХБП (значимость различий: ГН-ПН:  $p = 0,0054$ ; ГН-СД:  $p < 0,0001$ ; ГН-ПК:  $p = 0,0458$ ; ГН-СЗ:  $p < 0,0001$ ; ПН-СД:  $p = 0,0083$ ; ПН-ПК:  $p = 0,176$ ; ПН-СЗ:  $p < 0,0001$ ; СД-ПК:  $p < 0,0001$ ; СД-СЗ:  $p = 0,016$ ; ПК-СЗ:  $p < 0,0001$ ). ГН – гломерулонефрит, ПН – пиелонефрит, СД – сахарный диабет, ПК – поликистоз, СЗ – системные заболевания

Fig. 3. Differences in comorbidity between groups, as well as for different causes of CKD (significance of differences: ГН-ПН:  $p = 0.0054$ ; ГН-СД:  $p < 0.0001$ ; ГН-ПК:  $p = 0.0458$ ; ГН-СЗ:  $p < 0.0001$ ; ПН-СД:  $p = 0.0083$ ; ПН-ПК:  $p = 0.176$ ; ПН-СЗ:  $p < 0.0001$ ; СД-ПК:  $p < 0.0001$ ; СД-СЗ:  $p = 0.016$ ; ПК-СЗ:  $p < 0.0001$ ). ГН – glomerulonephritis, ПН – pyelonephritis, СД – diabetes mellitus, ПК – polycystic kidney disease, СЗ – systemic processes

При оценке факторов риска смерти в однофакторной модели значимыми факторами были тип доступа («ЦВК-АВФ» и «ЦВК»), причина ХБП (сахарный диабет и системные процессы), коморбидность и возраст. В скорректированной многофакторной модели

( $\chi^2 = 22,414$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,0004$ ) значимыми факторами остались тип сосудистого доступа («ЦВК», но не «ЦВК-АВФ»), причина ХБП (сахарный диабет и системные процессы), коморбидность, но не возраст (рис. 4).

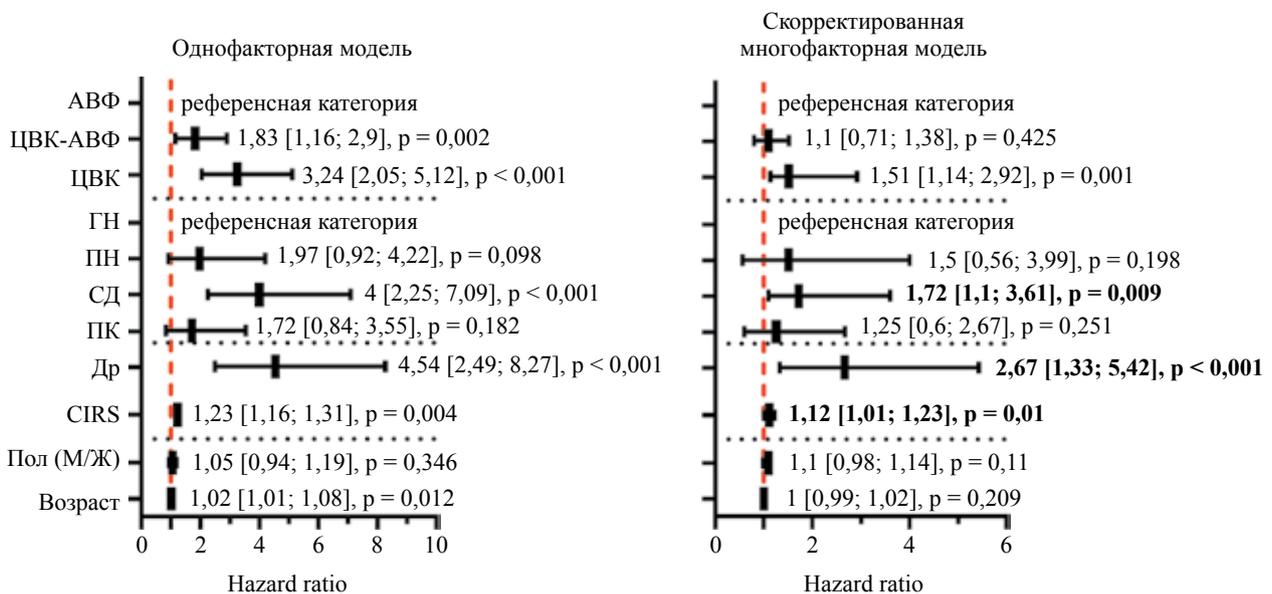


Рис. 4. Факторы риска смерти – однофакторная и скорректированная многофакторная модели пропорциональных рисков Кокса (предиктор «тип сосудистого доступа» был включен в модели как зависящая от времени ковариата). ГН – гломерулонефрит, ПН – пиелонефрит, СД – сахарный диабет, ПК – поликистоз, Др – системные заболевания

Fig. 4. Risk factors of death univariate (left) and adjusted multivariate (right) Cox proportional hazards models (predictor «vascular access type» was included in the models as a time-dependent covariate). ГН – glomerulonephritis, ПН – pyelonephritis, СД – diabetes mellitus, ПК – polycystic kidney disease, Др – systemic processes

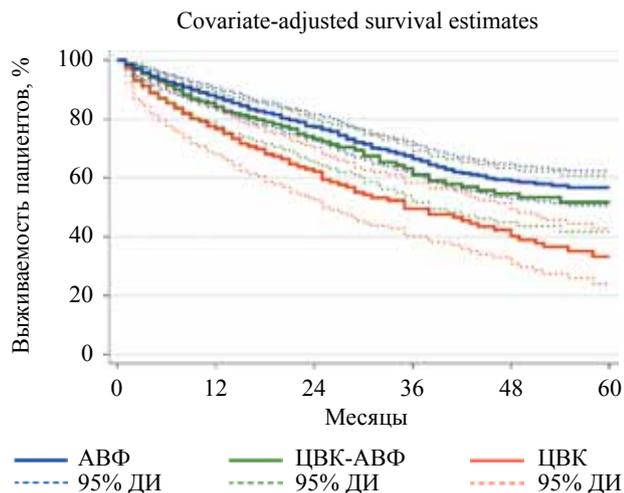


Рис. 5. Скорректированная (на коморбидность, пол, возраст) выживаемость пациентов в зависимости от типа сосудистого доступа

Fig. 5. Adjusted (for comorbidity, sex, age) survival rates of patients depending on the type of vascular access

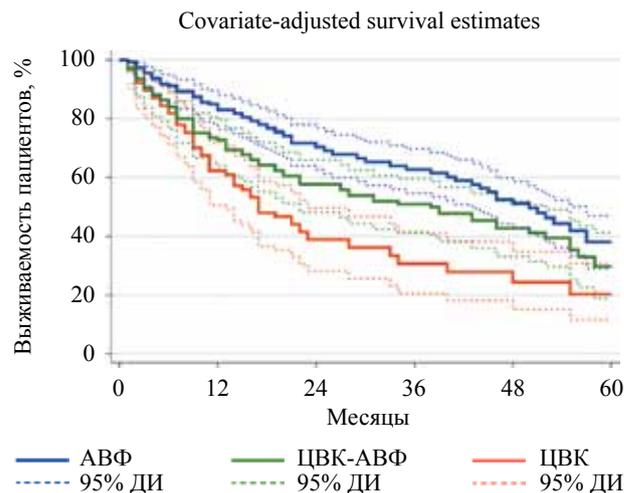


Рис. 6. Скорректированная (на коморбидность, пол, возраст) выживаемость пациентов с сахарным диабетом в зависимости от типа сосудистого доступа

Fig. 6. Adjusted (for comorbidity, sex, age) survival rates of patients with diabetes mellitus depending on the type of vascular access

В результате многофакторного анализа были получены скорректированные кривые выживаемости для разных типов сосудистого доступа (при фиксированных значениях других ковариат) – рис. 5. Через 60 месяцев скорректированная выживаемость в группе «АВФ» была 56,7% [95% ДИ 51,1; 62,8], в группе «ЦВК-АВФ» – 51,7% [95% ДИ 42,5; 61,7], в группе «ЦВК» – 33,3% [95% ДИ 24; 42,8]. Группа «АВФ» статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» ( $p < 0,001$ ), но не группы «ЦВК-АВФ» ( $p = 0,425$ ). Группа «ЦВК-АВФ» также статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» ( $p = 0,009$ ).

Поскольку в многофакторной модели значимыми факторами риска были сахарный диабет и системные процессы, мы отдельно проанализировали выживаемость для этих причин ХБП (рис. 6 и 7).

У больных сахарным диабетом через 60 месяцев скорректированная выживаемость в группе «АВФ» была 38,1% [95% ДИ 29; 47,1], в группе «ЦВК-АВФ» – 29,7% [95% ДИ 18,9; 41,2], в группе «ЦВК» – 20,3% [95% ДИ 11,6; 31,8]. Группа «АВФ» статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» ( $p = 0,001$ ), а также от группы «ЦВК-АВФ» ( $p = 0,011$ ). Группа «ЦВК-АВФ» также статистически значимо отличалась от группы «ЦВК» ( $p = 0,021$ ).

У больных с системными процессами через 60 месяцев скорректированная выживаемость в группе «АВФ» была 34,2% [95% ДИ 18,8; 50,3], в группе «ЦВК-АВФ» – 23,9% [95% ДИ 10,5; 40,3], в группе «ЦВК» – 20,5% [95% ДИ 7,3; 38,5]. Мы не отметили статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$  во всех случаях).

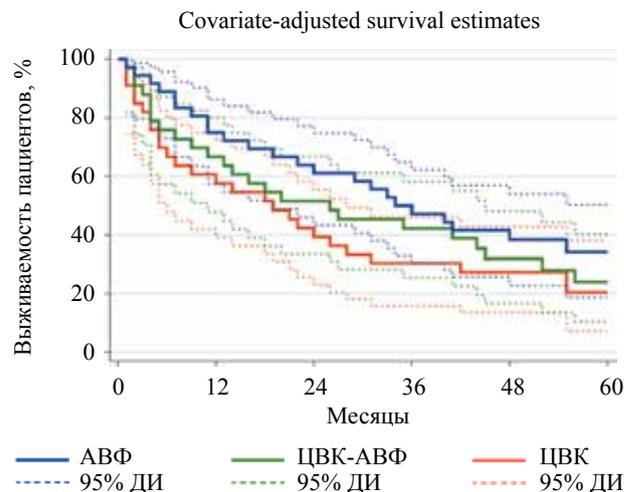


Рис. 7. Скорректированная (на коморбидность, пол, возраст) выживаемость пациентов с системными процессами в зависимости от типа сосудистого доступа

Fig. 7. Adjusted (for comorbidity, sex, age) survival rates of patients with system process depending on the type of vascular access

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как мы показали, анализ связи выживаемости больных на гемодиализе и типа сосудистого доступа имеет важную особенность, которая редко учитывается исследователями, – зависимость предиктора «тип доступа» от времени. Иными словами, летальность при каждом типе доступа (в контексте нашего анализа) обусловлена влиянием определенных факторов, которые, по-видимому, различны (или, по крайней мере, различаются наиболее сильные из

них на определенных этапах лечения). Это обстоятельно нарушает основное ограничение регрессионной модели Кокса о пропорциональности рисков и может приводить к смещенной оценке. Следует отметить, что в большинстве работ подобного плана проверка на применимость этого метода (одного из самых распространенных) или не проводится, или о ней не сообщается, в связи с чем следует отнестись к результатам скептически.

Снижение смертности в группе «ЦВК-АВФ» ко второму году вполне объяснимо. Как мы показали раньше [11], большинство пациентов, начавших ГД с использованием ЦВК, получили функциональную АВФ в течение первого года. Начиная со второго года показатели инцидентности (рис. 2) между этими двумя группами не имели различий, а значит, некоторое снижение выживаемости пациентов в группе «ЦВК-АВФ» к пятому году по сравнению с группой «АВФ» (рис. 1) обусловлено смертностью в течение первого года (это косвенно подтверждается и тем фактом, что две кривые выживаемости этих групп на рис. 1 практически параллельны). Показатели выживаемости через пять лет также не имели статистически значимых различий ( $p = 0,119$ ). Различия в летальности в течение первого года в данном случае, вероятно, обусловлены факторами, основными из которых являются длительность катетеризации, а также причины, по которым АВФ не была сформирована или доступна пункции к моменту начала ГД (отсутствие наблюдения нефрологом до начала ГД, сложности при формировании АВФ и потребность в ее реконструкции, замедленное «созревание» АВФ» и др.). Комплексный анализ этих факторов будет проведен нами позднее. Тем не менее считаем необходимым отметить, что из полученных нами результатов можно сделать вывод, что внеплановое начало ГД и связанные с этим обстоятельства являются более значимыми факторами риска смерти, чем тип сосудистого доступа. Это предположение косвенно подтверждается тем фактом, что в скорректированной многофакторной модели мы не отметили различий между группами «ЦВК-АВФ» и «АВФ».

Также обращает на себя внимание отчетливая тенденция к росту инцидентности начиная с четвертого года от начала ГД в группах «АВФ» и «ЦВК-АВФ», которая практически достигает показателей первого года. Синхронные и пропорциональные изменения в этих группах также свидетельствуют в пользу того, что это обусловлено иными (по-видимому, общими для двух групп) причинами, но не типом сосудистого доступа на момент начала ГД.

Парадоксально, но выжившие пациенты группы «ЦВК» начиная с четвертого года имеют такой же риск умереть в течение 4-го и 5-го года, как и пациенты двух других групп (рис. 2). Это может быть обус-

ловлено как объективными клиническими причинами (например, среди пациентов группы «ЦВК» до этого срока доживают пациенты, имеющие больший «функциональный» резерв), так и особенностями статистического анализа (малое количество наблюдаемых к пятому году пациентов) или, например, парадоксом Симпсона [15], поскольку могли быть не учтенные нами факторы, определяющие необходимость дополнительной стратификации. Это заслуживает отдельного анализа на большей выборке пациентов, которая позволит получить скорректированную оценку инцидентности.

Особый интерес представляет собой группа «ЦВК». Тот факт, что пациенты, у которых ЦВК является единственным устойчивым сосудистым доступом, имеют худшие показатели выживаемости (по сравнению с другими типами сосудистого доступа), не вызывает сомнений. Однако оценка причинно-следственной связи между состоянием пациента, риском смерти и использованием ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа сопряжена с объективными трудностями. У данных пациентов ЦВК – это не осознанный выбор, а безусловная необходимость. Пациенты этой группы имели значительно худший коморбидный фон (рис. 3). Кроме того, ранее нами было показано [11], что потребность в применении ЦВК особенно увеличивается, если причиной ХБП являются сахарный диабет и системные процессы, которые также имели значительно большее количество баллов по шкале CIRS уже на момент начала ГД. На этом фоне достаточно сложно оценить вклад в увеличение риска смерти, который вносит непосредственно использование ЦВК. Таким образом, можно сформулировать две не исключаящие друг друга гипотезы: «ЦВК приводит к ухудшению состояния пациентов» и «ЦВК применяется у пациентов в заведомо худшем состоянии» по сравнению с другими типами сосудистого доступа. Если правдивость первой гипотезы не вызывает сомнений, то в пользу справедливости второй гипотезы свидетельствует значительное изменение скорректированных кривых выживаемости (рис. 5) по сравнению с нескорректированными кривыми (рис. 1).

В общей когорте пациентов мы наблюдали снижение выживаемости только в том случае, если единственным сосудистым доступом оставался ЦВК (рис. 4 (многофакторная модель) и 5). У пациентов с сахарным диабетом выживаемость в зависимости от типа сосудистого доступа значительно отличалась от общей когорты. Использование ЦВК значительно ухудшало выживаемость больных (главным образом на ранних сроках) при условии последующей успешной конверсии на АВФ. Таким образом, использование ЦВК у больных сахарным диабетом даже после коррекции на другие факторы риска значительно

ухудшает выживаемость. У таких больных следует приложить максимальные усилия, чтобы начать и продолжить ГД через АВФ. Возможно, это требует иных подходов к обеспечению больных сахарным диабетом сосудистым доступом. Например: увеличение срока от формирования АВФ до предполагаемого начала ГД, более интенсивный скрининг для выявления и своевременной превентивной коррекции дисфункции АВФ и др.

При системных и онкологических заболеваниях мы наблюдали наихудшую выживаемость. Статистически значимых различий у больных трех групп мы не выявили. По нашему мнению, это можно объяснить также плохой выживаемостью любого типа сосудистого доступа (низкие показатели первичной и вторичной проходимости сосудистого доступа) у данной категории пациентов и изначально низкой прогнозируемой продолжительностью жизни (что обусловлено как основным заболеванием, так и худшим коморбидным фоном).

Коморбидность остается важным (статистически значимым) фактором даже при наличии в многофакторной модели предиктора «тип доступа». При этом коморбидность – гораздо более важный предиктор, чем возраст (возраст был незначимым фактором в многофакторной модели). Тем не менее, возможно, этот фактор также станет статистически значимым при увеличении срока наблюдения (например, 10 лет и более).

Надо признать, гипотеза о том, что использование ЦВК для начала ГД не ассоциировано с ростом летальности при условии последующей конверсии на АВФ, не нова. В крупном исследовании, включающем более 25 тысяч пациентов [16], было показано, что начало ГД с нефункциональной (не доступной пункции) АВФ статистически значимо увеличивает риск смерти. Однако когда авторы в своем анализе учли все варианты конверсий, они пришли к выводу, что при условии успешной конверсии с ЦВК на АВФ риск смерти не возрастает по сравнению с пациентами, получавшими ГД только с использованием АВФ. Использование ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа (как и безвозвратная конверсия с АВФ на ЦВК) значительно увеличивает риск смерти. Похожие результаты были получены в других крупных исследованиях [17–21].

### **Исследование имеет ряд важных ограничений**

Во-первых, исследование носило наблюдательный ретроспективный характер, а срок наблюдения был ограничен пятью годами.

Во-вторых, благодаря критериям включения (в соответствии с целью исследования) мы сформировали достаточно однородную выборку, которая, тем не

менее, отличается от общей популяции пациентов на ГД. В исследование не были включены пациенты с другими вариантами конверсий.

В-третьих, применяемая нами стратификация по причине ХБП имеет очевидную условность, и надо полагать, не в полной мере описывает истинную структуру нозологий. Основной целью такой стратификации было обособление групп больных (насколько это было возможно в рамках существующего регистра), имеющих явную предрасположенность к инфекционным процессам (пиелонефрит), больных сахарным диабетом и поликистозом почек, а также больных с группой заболеваний, существенно ухудшающих прогноз (системные процессы). Эти группы были противопоставлены больным, имеющим более благоприятный прогноз (гломерулонефрит).

В-четвертых, мы не учитывали ряд факторов, которые также связаны с риском смерти (например, факт экстренного начала ГД, обеспеченную дозу диализа и др.) Также не учитывали продолжительность катетеризации, если она не превышала 30 дней. Кроме того, мы не принимали во внимание срок от момента формирования АВФ до начала ГД. Известно, например, что у существенной доли больных этот срок превышает 2–3 или даже шесть месяцев [22]. В то же время функционирующая на преддиализном этапе АВФ может повышать риск развития сердечной недостаточности [23].

В связи с указанными выше ограничениями, а также особенностями статистического анализа (целью которого было изучение причинно-следственных связей, а не комплексная оценка рисков) полученные кривые выживаемости не имеют прогностической интерпретации для общей популяции больных, начинающих или получающих ГД. Эти результаты актуальны для гипотетической популяции больных и показывают, как могли бы измениться кривые выживаемости в зависимости от типа сосудистого доступа при фиксированном значении других ковариат.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, безусловно, сосудистый доступ – один из важнейших факторов долгосрочной выживаемости пациентов на гемодиализе. Вместе с тем нам представляется, что влияние сосудистого доступа на выживаемость несколько преувеличено. Во-многом выживаемость пациентов определяется другими факторами, наиболее сильными из которых являются коморбидный фон и причина ХБП (в особенности – сахарный диабет и системные процессы).

Начало ГД с использованием ЦВК не ухудшает прогноз при условии последующей успешной конверсии на АВФ. Использование ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа ассоциировано со значительным повышением скорректированного риска смерти.

У больных сахарным диабетом, в отличие от общей когорты, использование ЦВК ассоциировано с ухудшением скорректированной выживаемости даже при условии последующей успешной конверсии на функциональную АВФ.

У больных с системными процессами (васкулиты, миеломная болезнь, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, новообразования почек (в том числе – и анамнезе), химиотерапия или наркомания в анамнезе и др.) каких-либо статистически значимой зависимости выживаемости и типа сосудистого доступа мы не отметили. Эти больные изначально имеют низкую прогнозируемой продолжительностью жизни.

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что при планировании сосудистого доступа, несмотря на императивное стремление обеспечить пациента функциональной АВФ, необходимо принимать во внимание ряд других факторов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Arhuidese IJ, Obeid T, Hicks C, Qazi U, Botchey I, Zarkowsky DS et al.* Vascular access modifies the protective effect of obesity on survival in hemodialysis patients. *Surgery*. 2015; 158 (6): 1628–1634. PMID: 26126794. DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.036.
2. *Malas MB, Canner JK, Hicks CW, Arhuidese IJ, Zarkowsky DS, Qazi U et al.* Trends in incident hemodialysis access and mortality. *JAMA Surg*. 2015; 150 (5): 441–448. PMID: 25738981. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.3484.
3. *Zhang JC, Al-Jaishi AA, Na Y, de Sa E, Moist LM.* Association between vascular access type and patient mortality among elderly patients on hemodialysis in Canada. *Hemodial Int*. 2014; 18 (3): 616–624. PMID: 24636659. DOI: 10.1111/hdi.12151.
4. *Davenport A.* Is Hemodialysis Patient Survival Dependent upon Small Solute Clearance (Kt/V)?: If So How Can Kt/V be Adjusted to Prevent Under Dialysis in Vulnerable Groups? *Semin Dial*. 2017 Mar; 30 (2): 86–92. PMID: 28074616. DOI: 10.1111/sdi.12566.
5. *Sun Y, Wang Y, Yu W, Zhuo Y, Yuan Q, Wu X.* Association of Dose and Frequency on the Survival of Patients on Maintenance of Hemodialysis in China: A Kaplan-Meier and Cox-Proportional Hazard Model Analysis. *Med Sci Monit*. 2018 Jul 31; 24: 5329–5337. PMID: 30063696. DOI: 10.12659/MSM.909404.
6. *Fang YW, Leu JG, Tsai MH, Liou HH.* Higher Intra-Dialysis Serum Phosphorus Reduction Ratio as a Predictor of Mortality in Patients on Long-Term Hemodialysis. *Med Sci Monit*. 2019 Jan 24; 25: 691–699. PMID: 30674864. DOI: 10.12659/MSM.913137.
7. *Wetmore JB, Li S, Yan H, Xu H, Peng Y, Sinsakul MV et al.* Predialysis anemia management and outcomes following dialysis initiation: A retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 2018 Sep 26; 13 (9): e0203767. PMID: 30256836. DOI: 10.1371/journal.pone.0203767.
8. *Drew DA, Lok CE, Cohen JT, Wagner M, Tangri N, Weiner DE.* Vascular access choice in incident hemodialysis patients: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan; 26 (1): 183–191. PMID: 25063436. DOI: 10.1681/ASN.2013111236.
9. *Arhuidese IJ, Cooper MA, Rizwan M, Nejm B, Malas MB.* Vascular access for hemodialysis in the elderly. *J Vasc Surg*. 2019 Feb; 69 (2): 517–525.e1. PMID: 30683199. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.05.219.
10. *Томили́на НА, Андру́сев АМ, Пере́гудова НГ, Шинка́рев МБ.* Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (4, приложение): 1–95. *Tomilina NA, Andrusev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB.* Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». Part 1. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*. 2017; 19 (4, supplement): 1–95. [In Russ, English abstract]. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
11. *Ватазин АВ, Зулкарнаев АБ, Фоминых НМ, Карданахшвили ЗБ, Стругайло ЕВ.* Формирование и обслуживание сосудистого доступа для хронического гемодиализа в Московской области: пятилетний опыт регионального центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (4): 44–53. *Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Fominykh NM, Kardanakhshvili ZB, Strugailo EV.* The creation and maintenance of vascular access for chronic hemodialysis in the Moscow region: a five-year experience of a regional center. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (4): 44–53. [In Russ, English abstract]. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-4-44-53.
12. *Linn BS, Linn MW, Gurel L.* Cumulative illness rating scale. *J Amer Geriatr Soc*. 1968; 16: 622–626.
13. *Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992; 41:237–48.
14. *Cefalu M.* Pointwise confidence intervals for the covariate-adjusted survivor function in the Cox model. *The Stata Journal*. 2011; 11 (1): 64–81. DOI: 10.1177/1536867X1101100104.
15. *Wang B, Wu P, Kwan B, Tu XM, Feng C.* Simpson's Paradox: Examples. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2018; 30 (2): 139–143. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.218026.
16. *Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Labeeuw M, Ayav C, Jacquelinet C et al.* Vascular access conversion and patient outcome after hemodialysis initiation with a nonfunctional arteriovenous access: a prospective regis-

- try-based study. *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 74. DOI: 10.1186/s12882-017-0492-y.
17. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47 (3): 469–477.
  18. Bradbury BD, Chen F, Furniss A, Pisoni RL, Keen M, Mapes D et al. Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: description and association with mortality. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (5): 804–814. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.031.
  19. Lacson EJr, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54 (5): 912–921. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.008.
  20. Mehrotra R, Cheung AK, Meyer T, Nath KA. Vascular Access for Hemodialysis and Value-Based Purchasing for ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb; 28 (2): 395–397. DOI: 10.1681/ASN.2016070769.
  21. Brown RS, Patibandla BK, Goldfarb-Rumyantzev AS. The Survival Benefit of «Fistula First, Catheter Last» in Hemodialysis Is Primarily Due to Patient Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (2): 645–652. DOI: 10.1681/ASN.2016010019.
  22. Woo K, Lok CE. New Insights into Dialysis Vascular Access: What Is the Optimal Vascular Access Type and Timing of Access Creation in CKD and Dialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (8): 1487–1494. DOI: 10.2215/CJN.02190216.
  23. Martínez-Gallardo R, Ferreira-Morong F, García-Pino G, Cerezo-Arias I, Hernández-Gallego R, Caravaca F. Congestive heart failure in patients with advanced chronic kidney disease: association with pre-emptive vascular access placement. *Nefrologia.* 2012; 32 (2): 206–212. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11223.

Статья поступила в редакцию 2.10.2018 г.  
The article was submitted to the journal on 2.10.2018

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-59-68

## СТЕНОЗ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕН И МЕТОДЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

*З.Б. Карданахшвили, А.Б. Зулькарнаев*

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

Общепризнано, что оптимальным сосудистым доступом является артериовенозная фистула (АВФ). Тем не менее доля больных, получающих гемодиализ с использованием центральных венозных катетеров, весьма высока. Во многом благодаря этому частота встречаемости стенозов центральных вен (СЦВ) у этой категории больных одна из самых высоких: распространенность колеблется в пределах от 2 до 40%. На фоне функционирующей АВФ с ипсилатеральной стороны стенозы центральных вен протекают со значительно более выраженной симптоматикой, чем в общей популяции больных с этой патологией. Нет сомнений в том, что стеноз центральных вен является предвестником тромбоза АВФ, рецидивирующих инфекций, снижения кровотока по конечности в целом и АВФ – в частности, а следовательно – увеличения рециркуляции и снижения эффективности ГД. «Золотым стандартом» лечения СЦВ являются эндоваскулярные хирургические вмешательства. Технический успех составляет как минимум 80–90% случаев. Как правило, эндоваскулярные операции не только приводят к немедленному разрешению симптоматики венозной гипертензии, но и позволяют использовать фистульную вену для гемодиализа в ближайшие сроки после вмешательства. В то же время клинический успех достигается значительно реже. Первичная проходимость через полгода составляет примерно 50%, вторичная проходимость через два года – 60–80%. Использование режущих баллонов может быть ассоциировано с большей вторичной проходимостью по сравнению с использованием стандартных баллонных катетеров, но несколько повышает риск осложнений. Эффективным способом улучшения результатов пластики СЦВ является использование стентов, которые позволяют увеличить показатели проходимости после операции. Показания для первичного использования стентов – вопрос дискуссионный. Однако стентирование бесспорно эффективно в случае быстрого возникновения возвратного стеноза или ригидного стеноза и рекойла (recoil) сразу после операции. Помимо этого, одной из проблем, связанных с применением стентов, является опасность их миграции. Этот риск возрастает у больных с функционирующей АВФ. Скепсиса в отношении использования стентов у больных на гемодиализе также добавляет тот факт, что в рандомизированных контролируемых исследованиях при сравнении изолированной баллонной ангиопластики и ангиопластики с использованием непокрытых стентов достоверной разницы в рецидивировании стеноза не выявлено. В то же время использование покрытых стентов дает значимое увеличение выживаемости доступа. Кроме того, использование баллонных катетеров с лекарственным покрытием может обеспечить некоторое преимущество по сравнению со стандартными баллонами. Открытые хирургические вмешательства имеют несколько лучшие результаты лечения СЦВ (годовая первичная проходимость 80–90%) по сравнению с эндоваскулярными методами. Тем не менее открытые реконструкции сопряжены со значительно большим риском интра- и послеоперационных осложнений, в большинстве случаев требуют пересечения ключицы или стернотомии, наркоза, а также сопряжены с большей послеоперационной летальностью. В связи с этим общепринятым методом лечения стеноза центральных вен заслуженно считается чрескожная транслюминальная ангиопластика. Открытые оперативные вмешательства могут применяться в случае безуспешных попыток разрешить стеноз эндоваскулярно при сохранении выраженной клинической симптоматики. Налицо факт того, что имеющиеся методы лечения этой патологии у пациентов на гемодиализе с функционирующим сосудистым доступом не в полной мере удовлетворяют клинические потребности. В настоящее время нет единого мнения относительно многих аспектов применения эндоваскулярных вмешательств для коррекции дисфункции постоянного сосудистого доступа, что требует проведения дополнительных исследований.

*Ключевые слова:* артериовенозная фистула, стеноз центральных вен, гемодиализ, венозная гипертензия, сосудистый доступ, эндоваскулярная ангиопластика, стентирование.

**Для корреспонденции:** Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6. Тел. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

**For correspondence:** Zulkarnaev Alexey Batyrgaraevich. Address: building 6, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com

# CENTRAL VENOUS STENOSIS AND METHODS OF ITS TREATMENT IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Z.B. Kardanakhshvili, A.B. Zulkarnaev

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

There is no doubt that the optimal vascular access is arteriovenous fistula (AVF). However, the proportion of patients receiving hemodialysis using central venous catheters is very high. Largely due to this, the incidence of central venous stenosis (CVS) in this category of patients is one of the highest: the prevalence ranges from 2 to 40%. Against the background of functioning AVF from the ipsilateral side, CVS proceeds with much more pronounced symptoms than in the general population of patients with this pathology. There is no doubt that stenosis of the central veins is a precursor of AVF thrombosis, recurrent infections, reduction of blood flow in the limb in general and AVF in particular, and consequently – increase in recirculation and decrease in the effectiveness of HD. Endovascular surgery is the «gold standard» treatment for CVS. Technical success is at least 80–90% of the cases. As a rule, endovascular operations not only lead to the immediate reduction of symptoms of venous hypertension, but also allow the use of fistulas for hemodialysis in the near future after the intervention. At the same time, clinical success is achieved much less frequently. Primary patency in six months is about 50%, secondary patency in two years – 60–80%. The use of cutting balloon catheters may be associated with greater secondary patency than using standard balloon catheters, but slightly increases the risk of complications. An effective way to improve the results of CVS plastic is the use of stents, which allow to increase the patency after surgery. Indications for the primary use of stents is a debatable issue. However, stenting is undoubtedly effective in the case of rapid occurrence of recurrent stenosis or rigid stenosis and recoil immediately after surgery. In addition, one of the problems associated with the use of stents is the risk of their migration. This risk increases in patients with functioning AVF. Skepticism about the use of stents in patients on hemodialysis is also added by the fact that in randomized controlled studies, when comparing isolated balloon angioplasty and angioplasty using uncovered stents, there was no significant difference in the recurrence of stenosis. At the same time, the use of covered stents provides a significant increase in access survival. In addition, the use of drug-coated balloon catheters may provide some advantage over standard uncoated balloon catheters. Open surgical interventions have slightly better results in the treatment of CVS (annual primary patency of 80–90%) compared to endovascular methods. Nevertheless, open reconstructions are associated with a much greater risk of intra- and postoperative complications, in most cases require clavicle section or sternotomy, general anesthesia, and are associated with greater postoperative mortality. In this regard, percutaneous transluminal angioplasty is deservedly considered to be a common method of treatment of CVS. Open surgery can be used in case of unsuccessful attempts to resolve stenosis endovascular while maintaining a pronounced clinical symptoms. On the face of the fact that the available methods of treatment of this pathology in patients on hemodialysis with functioning vascular access do not fully meet the clinical needs. Currently, there is no consensus on many aspects of the use of endovascular interventions for the correction of vascular access dysfunction, which requires additional research.

*Key words: arteriovenous fistula, central vein stenosis, hemodialysis, venous hypertension, vascular access, endovascular angioplasty, stenting.*

## ВВЕДЕНИЕ

Общепризнано, что оптимальным сосудистым доступом является артериовенозная фистула (АВФ). Проведение гемодиализа (ГД) с использованием АВФ ассоциировано с лучшей выживаемостью по сравнению с другими видами сосудистого доступа [1]. Тем не менее доля больных, получающих ГД с использованием центральных венозных катетеров, весьма высока. Во многом благодаря этому частота встречаемости стенозов центральных вен у этой категории больных одна из самых высоких.

Первоначально сосудистая травма возникает вследствие прямого повреждения (во время введения катетера), которое затем усугубляется постоянным присутствием инородного тела, вызывающего тур-

булентный кровоток и механическое раздражение. После травмы в стенке сосуда наблюдается воспаление, активация лейкоцитов и высвобождение миелопероксидазы, что приводит к активации коагуляционного каскада. Эти изменения приводят к пролиферации гладких мышечных клеток и утолщению стенки вены [2]. Травма и воспаление приводят к образованию микротромбов, гиперплазии интимы и фиброзному ответу с развитием центрального венозного стеноза (ЦВС) [3, 4].

Если кратко обобщить литературные данные, то наиболее важными факторами риска развития стеноза центральных вен можно признать эпизоды применения ЦВК в анамнезе, локализацию катетера, инфекции, связанные с ЦВК, а также анато-

мические особенности пациента и сопутствующие заболевания [2, 5, 6]. Вместе с тем необходимо учитывать, что большинство исследований, направленных на выявление факторов риска стенотических поражений центральных вен, анализируют частоту возникновения осложнений в присутствии тех или иных факторов риска. При этом направленность причинно-следственной связи, как правило, остается за пределами интереса авторов. Это может приводить к предвзятой оценке. Так, например, известно, что диабет и внеплановое начало гемодиализа сопряжены с повышенным риском развития стеноза центральных вен [7]. При этом указанные факторы, вероятно, связаны с указанным осложнением не напрямую, а опосредованно. Внеплановое начало ГД связано со значительным увеличением частоты использования ЦВК. Несмотря на то что диабет не повышает риск тромбоза АВФ [8, 9], диабет повышает только риск замедленного созревания АВФ [10], что в свою очередь повышает потребность в использовании ЦВК.

Проблема центральных венозных стенозов крайне актуальна для пациентов на гемодиализе. Полная реканализация пораженных центральных вен нередко бывает крайне затруднительна, а попытки не всегда успешны. На фоне функционирующей АВФ с ипсилатеральной стороны стенозы центральных вен протекают со значительно более выраженной симптоматикой, чем в общей популяции больных с этой патологией. Вместе с тем стремление сохранить функционирующую АВФ, особенно на фоне уже в значительной степени исчерпанного сосудистого ресурса, делает эту проблему особенно актуальной. Очевидно, что профилактика стеноза – оптимальный метод улучшения результатов лечения больных на гемодиализе в данном аспекте. В то же время точный прогноз о времени начала гемодиализа и оптимальном сроке формирования сосудистого доступа сделать крайне сложно. Это приводит к тому, что значительная доля больных начинает ГД внепланово с использованием центральных венозных катетеров.

По данным актуального регистра Российского диализного общества, на конец 2015 года из 33 365 пациентов 5,4% получали ГД через перманентный центральный венозный катетер (ЦВК), а 3,9% – через временный ЦВК [11]. Несмотря на принцип *fistula first* [12, 13], в США ГД с использованием ЦВК получает 21% пациентов, в Европе – 28%. По данным всех крупных регистров [11, 14–17], количество больных, получающих лечение гемодиализом, ежегодно значительно увеличивается, а доля больных с ЦВК остается стабильной. Такое широкое распространение ЦВК создает предпосылки для поражения центральных вен и дисфункции сосудистого доступа. Помимо этого, повсеместно наблюдается увеличение продолжительности жизни пациентов

на ГД. В результате происходит повышение среднего возраста диализных больных, а также увеличение среднего «диализного стажа», что обостряет проблему обеспечения пациентов постоянным сосудистым доступом. Это в значительной мере повышает актуальность своевременной диагностики и эффективного лечения осложнений, связанных с поражением центральных вен.

**Распространенность поражения центральных вен у больных на гемодиализе** колеблется в пределах от 2 до 40% [18–20]. Причина такого широкого диапазона значений, вероятно, кроется в многообразии возможных клинических проявлений: от бессимптомного течения до отека конечности, лица, молочной железы с ипсилатеральной стороны разной степени выраженности. Кроме того, при субклиническом течении стеноза его проявлениями могут служить «малые признаки»: увеличение частоты тромбозов сосудистого доступа, длительное кровотечение из мест пункции фистульной вены после удаления диализных игл, ее напряжение и выраженная пульсация, признаки трофической недостаточности конечности, снижение эффективности диализа, увеличение рециркуляции, развитие аневризм фистульной вены [21]. В конечном счете это может привести не только к утрате сосудистого доступа, но и сделать невозможным формирование нового сосудистого доступа с пораженной стороны [18, 19]. Также известно, что место имплантации катетера является важным фактором: использование подключичной вены для имплантации катетера существенно повышает частоту стенозов по сравнению с использованием яремных вен [22].

По данным мультицентрового исследования, у 38,6% больных (от всех пациентов с ЦВК) развиваются инфекционные осложнения (частота составляет 7,74 на 1000 катетеро-дней), у 56,7% – дисфункции катетера (частота развития – 10,58 на 1000 катетеро-дней). Стеноз центральной вены отмечен у 8,79% пациентов (0,68 на 1000 катетеро-дней) [7]. Данная цифра представляется нам несколько заниженной, и в подтверждение этому есть несколько фактов. По мнению других авторов, стеноз центральных вен с разной степенью выраженности встречается примерно у четверти пациентов на ГД [23, 24]. При этом 12–13% пациентов с функционирующим сосудистым доступом имеют те или иные признаки поражения центральных вен. В остальных случаях бессимптомного течения стеноз является диагностической находкой [20, 22]. По другим данным, развитие клинической симптоматики центрального венозного стеноза в виде венозной гипертензии конечностей [25–27] наблюдается не более чем в 10–15% случаев после создания артериовенозной фистулы [26, 28].

При субклиническом течении стеноз центральных вен может быть не распознан. Часто его манифеста-

ция проявляется в виде дисфункции АВФ с ипсилатеральной стороны, но не в признаках венозной недостаточности. Как показал недавний анализ, даже стеноз 50% от диаметра вены на фоне функционирующей АВФ может не сопровождаться клинической симптоматикой [29]. Кроме того, стеноз может быть не органическим, а функциональным (преходящим) и возникать при сдавлении вен другими анатомическими структурами [28, 30].

В ряде случаев ЦВС у пациентов с временным центральным венозным доступом, протекающий бессимптомно, может клинически манифестировать после формирования АВФ с ипсилатеральной стороны, что связано с резким увеличением кровотока по вене. Известно, что стеноз центральных вен нередко проявляется тромбозом фистульной вены. Причем стенозы центральных вен нередко остаются нераспознанными [31]. Это подчеркивает необходимость тщательного обследования пациентов с частыми тромбозами АВФ, особенно на фоне отсутствия маркеров наследственной тромбофилии [21].

Частота выявления стеноза в значительной мере зависит от применяемого метода диагностики (визуализации). При применении цветной доплеровской сонографии признаки стеноза центральных вен могут быть выявлены у 18–28% больных [32, 33]. При проведении фистулографии у пациентов на ГД стеноз центральных вен встречается у 41–52% больных (!) [34, 35]. При этом клиническая симптоматика чаще встречается у больных с проксимальной АВФ и у больных с сосудистым протезом [35]. Таким образом, очевидно, что избыточная (более высокая, чем требуется для нормального использования АВФ) объемная скорость кровотока быстро исчерпывает компенсационный потенциал оставшегося просвета вены. В случае высокопоточковой АВФ редуция кровотока до оптимальных значений может приводить к существенному уменьшению выраженности симптоматики, что позволяет рассматривать этот метод как способ лечения [36, 37].

Когда речь идет об осложнениях, связанных с ЦВК, как правило, авторы констатируют, что использование ЦВК связано с увеличением смертности от всех причин, главным образом вследствие катетер-ассоциированных инфекций [38]. Кроме этого, ЦВК свойственны осложнения, связанные с процедурой катетеризации, а также тромботические осложнения, дисфункция катетера, рециркуляция и снижение эффективности ГД [39]. Несмотря на то что описан идиопатический стеноз центральных вен [40] у больных на гемодиализе, это осложнение в подавляющем большинстве случаев связано с применением ЦВК [34, 41, 42].

Таким образом, распространенность поражения центральных вен часто недооценивается, и частота ее обнаружения зависит от множества факторов.

Тем не менее нет сомнений в том, что стеноз центральных вен является предвестником тромбоза АВФ, рецидивирующих инфекций, снижения кровотока по конечности в целом и АВФ – в частности, а следовательно, увеличения рециркуляции и снижения эффективности ГД. Как показал проведенный нами анализ научных публикаций, распространенность этого осложнения среди пациентов на ГД очень велика.

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕН

*Чрескожная баллонная ангиопластика.* Эндovasкулярные вмешательства при дисфункции сосудистого доступа получили широкое распространение в последние 10–15 лет [43]. Частота периоперационных осложнений эндovasкулярных вмешательств крайне низка [44]. В связи с этим эндovasкулярные методы остаются практически безальтернативным методом лечения центральных венозных стенозов.

Основными критериями эффективности эндovasкулярного вмешательства являются технический успех (то есть восстановление проходимости вены непосредственно после операции) и клинический успех (стойкое восстановление проходимости вены, сопровождающееся редукцией клинической симптоматики венозной гипертензии). При этом у диализных больных с функционирующей АВФ есть дополнительный критерий клинического успеха: возможность нормальной эксплуатации сосудистого доступа [45]. Эти показатели довольно сильно варьируют в разных исследованиях, что свидетельствует о важном влиянии на исход операции ряда факторов, таких как состояние вены (изменения стенки вены, ее ригидность), локализация и давность стеноза, а также квалификация хирурга. Технический успех составляет как минимум 80–90% случаев, но, по данным других авторов, достигается почти в 100%. В то же время клинический успех достигается значительно реже [21, 46]. Как правило, эндovasкулярные операции не только приводят к немедленному разрешению симптоматики венозной гипертензии, но и позволяют использовать фистульную вену для гемодиализа в ближайшие сроки после вмешательства [47]. Интересной работой является исследование с длительным периодом наблюдения – 873 дня с момента первичного вмешательства [46], в котором была оценена частота технического и клинического успеха эндovasкулярных операций при стенозе центральных вен у пациентов на гемодиализе. Первоначальный технический успех составил 89%, первичная проходимость составила 85% через 30 дней, 55% – через 6 месяцев, 43% – через 1 год и 0% (!) – через 2 года. Показатели вторичной проходимости были несколько выше – 88% через 30 дней, 80% – через 1 год и 64% – через 2 года.

Есть исследования, которые свидетельствуют в пользу того, что использование режущих баллонов может быть ассоциировано с большей вторичной проходимостью по сравнению с использованием стандартных баллонных катетеров [48] и катетеров высокого давления [49]. Кроме того, использование баллонных катетеров с лекарственным покрытием может обеспечить некоторое преимущество по сравнению со стандартными баллонами [50, 51]. Однако на данный момент недостаточно данных, чтобы однозначно сделать выбор в пользу тех или иных баллонных катетеров.

Несмотря на практически очень высокие показатели технического успеха, эндоваскулярные вмешательства несколько скомпрометированы неутешительными долгосрочными результатами – частыми и быстрыми рецидивами. Практически все авторы свидетельствуют об относительно невысокой первичной годовой проходимости АВФ – не более 50% [44, 52–56]. Нам не встретились исследования, анализирующие причины неэффективности различных вариантов ангиопластики. Как правило, исследования носят сравнительный характер, а их целью является оценка эффективности определенного метода по отношению к другому методу воздействия.

Техническую неудачу можно определить как остаточный стеноз не менее 30% диаметра вены. Вместе с тем достаточно сложно соотнести технический неуспех и клинический результат от операции, поскольку даже частичное устранение стеноза может значительно улучшить функцию сосудистого доступа [57].

Таким образом, даже повторные эндоваскулярные вмешательства не способны кардинально изменить долгосрочные результаты: вторичная проходимость не превышает 75% в течение шести месяцев [44].

*Применение стентов.* Эффективным способом улучшения результатов пластики стенозов центральных вен является использование стентов, которые позволяют увеличить показатели проходимости после операции. Большой опыт использования стентов доказал их эффективность при поражении коронарных и периферических артерий. Стенты позволяют получить несколько более высокие показатели проходимости сосудистого доступа у больных на гемодиализе при стенозе центральных вен: первичная проходимость 95, 80 и 70%, вторичная проходимость 100, 95 и 90% через 6, 12 и 18 месяцев наблюдения соответственно [58].

В другом исследовании [56] первичная проходимость после транслюминальной баллонной ангиопластики составила  $87 \pm 4,9\%$ ,  $67,4 \pm 6,9\%$ ,  $51,7 \pm 7,4$  через 3, 6 и 12 месяцев соответственно; при первичном стентировании –  $94,1 \pm 5,7\%$ ,  $82,4 \pm 9,2\%$  и  $70,6 \pm 11,1\%$  через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. Вторичная проходимость через год составила  $67,2 \pm$

$6,9\%$  при баллонной ангиопластике и  $82,4 \pm 9,3\%$  при стентировании. Авторы отмечают, что практически у всех больных после эндоваскулярных вмешательств потребуются повторные операции. В связи с этим необходим тщательный мониторинг функции сосудистого доступа.

Показания для первичного использования стентов – вопрос дискуссионный. Однако стентирование бесспорно эффективно в случае быстрого возникновения возвратного стеноза или ригидного стеноза и рекойла (recoil) сразу после операции. Тем не менее даже в случае стентирования годовая проходимость сосудистого доступа не превышает 60% [59].

Абсолютным показанием для использования стентов может быть разрыв вены, в том числе – и в результате эндоваскулярной ангиопластики (в данном случае используются стент-графты). Разрыв вены протекает наиболее драматично (а нередко и является жизнеугрожающим состоянием) в случае наличия функционирующей АВФ [60].

Несмотря на эффективность, о которой заявляют многие отдельные исследователи, использование стентов для увеличения безрецидивного периода стеноза центральных вен остается спорной темой. Причиной тому является ограниченное увеличение первичной проходимости, отсутствие четких показаний для стентирования (у больных на ГД) на фоне существенного повышения стоимости лечения [60].

Помимо этого, одной из проблем, связанных с применением стентов, является опасность их миграции [61, 62]. Этот риск может возрастать у больных с функционирующей АВФ. Кроме этого, возможны механическая деформация и повреждение стента при расположении его в подключичной вене [63]. Еще одно серьезное осложнение – это инфекция. До 16,3% стентов у больных с АВФ удаляются в связи с инфекционным осложнением [64, 65]. Кроме того, размещение стента просто невозможно при распространении стеноза на область слияния или бифуркации вен.

Таким образом, использование стентов должно проводиться только при наличии показаний. Показаниями можно считать разрыв вены [66], рестеноз [66, 67] и ригидный стеноз вены [67]. Однако следует признать, что при бурном развитии эндоваскулярных методов лечения, постоянно расширяющихся технических возможностях и удивительном многообразии баллонов и стентов конкретные показания для использования того или иного варианта выполнения оперативного вмешательства в настоящее время отсутствуют.

Скепсиса в отношении использования стентов у больных на гемодиализе также добавляет тот факт, что в рандомизированных контролируемых исследованиях при сравнении изолированной баллонной ангиопластики и ангиопластики с использованием

непокрытых стентов достоверной разницы в рецидивировании стеноза не выявлено [60]. В то же время использование покрытых стентов дает некоторое увеличение выживаемости доступа [59]. Первичная проходимость пораженной центральной вены при использовании покрытых стентов составила 56%, ассистированная – 86%, вторичная проходимость – 100% через 12 месяцев. Это обеспечило первичную проходимость имеющегося сосудистого доступа с ипсилатеральной стороны 29%, ассистированную проходимость – 85%, вторичную проходимость – 94% [37]. В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях использование стент-графтов продемонстрировало значительное увеличение проходимости доступа по сравнению с изолированной ангиопластикой: 51% против 23% через 6 месяцев [68], 48% против 28% через год и 27% против 14% через 2 года [69].

Тем не менее практически все исследователи приходят к выводу, что при повышении первичной проходимости, ассистированной проходимости через 1 и два года даже использование стентов не может существенно повлиять на вторичную проходимость сосудистого доступа (т. е. его выживаемость) [60].

Таким образом, использование стентов позволяет несколько снизить потребность в повторных оперативных вмешательствах после эндоваскулярных вмешательств. Тем не менее даже при стентировании сохранение функционирующего сосудистого доступа с ипсилатеральной стороны требует повторных вмешательств [70].

*Открытые хирургические вмешательства* имеют несколько лучшие результаты лечения поражения центральных вен (годовая первичная проходимость 80–90%) по сравнению с эндоваскулярными методами. Тем не менее открытые реконструкции сопряжены со значительно большим риском интра- и послеоперационных осложнений, в большинстве случаев требуют пересечения ключицы или стернотомии, наркоза, а также сопряжены с большей послеоперационной летальностью [27]. В связи с этим общепринятым методом лечения стеноза центральных вен заслуженно считается чрескожная транслюминальная ангиопластика [43].

Частота периоперационных осложнений эндоваскулярных вмешательств крайне низка [44]. В связи с этим эндоваскулярные методы остаются практически безальтернативным методом лечения центральных венозных стенозов. Важно отметить, что, согласно результатам систематического анализа литературы, эндоваскулярное лечение, демонстрируя большую безопасность по сравнению с открытым хирургическим вмешательством, также показывает и большую эффективность при стенозах центральных вен, вызванных использованием центральных венозных катетеров и кардиостимуляторов. Лишь при идио-

патическом стенозе центральных вен при фиброзе средостения в детском возрасте открытые операции могут быть методом выбора [71, 72].

Кроме этого, открытые оперативные вмешательства могут применяться в случае безуспешных попыток разрешить стеноз эндоваскулярно при сохранении выраженной клинической симптоматики. Выбор оперативного вмешательства определяется локализацией стеноза, анатомическими особенностями пациента, а также ограничивается коморбидностью. Операция может заключаться в создании обхода стенозированного сегмента, дренировании вены в вены контралатеральной стороны или правое предсердие [36, 73]. Кроме того, операция, направленная на снижение симптомов венозной гипертензии на фоне функционирующего сосудистого доступа, может заключаться в применении устройства, известного под названием «Hemodialysis Reliable Outflow» – HeRO. Это устройство представляет собой гибрид, состоящий из двух сегментов: участка сосудистого протеза, с которым накладывается анастомоз с артерией для получения достаточного для проведения ГД кровотока, и сегмент катетера, имплантируемый в вену [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стенозы центральных и периферических вен у пациентов на гемодиализе встречаются часто и сильно ассоциированы со снижением выживаемости сосудистого доступа, а значит, и выживаемостью пациентов. В связи с этим необходимость исследований, направленных на улучшение результатов лечения этих осложнений, не вызывает сомнений.

Несмотря на это, четкие рекомендации по выбору оптимального средства воздействия на стенозированный участок вены в настоящее время отсутствуют. Главным образом, надо полагать, это вызвано тем, что опыт использования эндоваскулярных вмешательств у больных на ГД на фоне функционирующей АВФ в настоящее время значительно меньше, чем при лечении стенотических поражений в общей популяции. Отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств в настоящее время трудно признать удовлетворительными, так как первичная выживаемость сосудистого доступа редко превышает два года. Налицо тот факт, что имеющиеся методы лечения этой патологии и пациентов на гемодиализе с функционирующим сосудистым доступом не в полной мере удовлетворяют клинические потребности. В настоящее время нет единого мнения относительно многих аспектов применения эндоваскулярных вмешательств для коррекции дисфункции постоянного сосудистого доступа. Кроме отсутствия показаний для выбора технических параметров операции (тип баллона, необходимость использования стента и его тип) отсутствуют и конкретные показания к опера-

тивному лечению вообще. Известно, что пациенты с субклиническим течением стеноза центральных вен или минимальными проявлениями без оперативного лечения имеют более высокие показатели проходимости вен, чем пациенты с наличием выраженной клинической симптоматики, подвергшиеся оперативным вмешательствам [75].

Отличительной особенностью стенотического поражения центральных вен у больных на гемодиализе является парадоксальный дуализм данной проблемы. С одной стороны, эндоваскулярные методы лечения имеют высокие показатели технического успеха и проходимости доступа в ближайшем послеоперационном периоде. Однако для поддержания проходимости пораженной центральной вены и сохранения сосудистого доступа практически во всех случаях требуются повторные оперативные вмешательства. При этом, как показывает практика, клинические проявления венозной недостаточности имеют выраженную тенденцию к редукции после разобщения артериовенозной фистулы с ипсилатеральной стороны. Учитывая эти два факта, вероятно, при диагностировании стеноза центральных вен у больных на ГД следует рассмотреть вопрос о формировании нового сосудистого доступа другой локализации [37].

С другой стороны, это порождает новую проблему. Пациенты с большим стажем гемодиализа после длительного использования ЦВК априори имеют ограниченные возможности для формирования нового постоянного сосудистого доступа (нативного или с использованием синтетических сосудистых протезов), поскольку «сосудистый ресурс» в значительной мере исчерпан.

Необходимо учитывать оба этих аспекта и выбирать лечебную тактику на основании принципа преимущественного воздействия на симптомы венозной гипертензии или исходить из принципа сохранения функционирующего сосудистого доступа.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Malas MB, Canner JK, Hicks CW, Arhuidese IJ, Zarkowsky DS, Qazi U et al.* Trends in incident hemodialysis access and mortality. *JAMA Surg.* 2015; 150 (5): 441–448. doi: 10.1001/jamasurg.2014.3484.
2. *Agarwal AK.* Central vein stenosis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61 (6): 1001–1015. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.10.024.
3. *Allon M, Robbin ML, Young CJ, Deierhoi MH, Goodman J, Hanaway M et al.* *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8 (10): 1750–1755. doi: 10.2215/CJN.02740313.
4. *Hiebl B, Hopperdietzel C, Hünigen H, Dietze K, Jung F, Niehues SM.* Tissue reaction induced by implanted venous access ports in adult patients after infection of the implantation site. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014; 58 (1): 107–113. doi: 10.3233/CH-141881.
5. *Agarwal AK.* Central vein stenosis: current concepts. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009; 16 (5): 360–370. doi: 10.1053/j.ackd.2009.06.003.
6. *Thwaites SE, Robless PA.* Central vein stenosis in an Asian hemodialysis population. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012; 20 (5): 560–565. doi: 10.1177/0218492312449634.
7. *Wang K, Wang P, Liang X, Lu X, Liu Z.* Epidemiology of haemodialysis catheter complications: a survey of 865 dialysis patients from 14 haemodialysis centres in Henan province in China. *BMJ Open.* 2015; 5 (11): e007136. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007136.
8. *Korn A, Alipour H, Zane J, Shahverdiani A, Ryan TJ, Kaji A et al.* Factors Associated with Early Thrombosis after Arteriovenous Fistula Creation. *Ann Vasc Surg.* 2018; 49: 281–284. doi: 10.1016/j.avsg.2018.02.003.
9. *Fokou M, Teyang A, Ashuntantang G, Kaze F, Eyenga VC, Chichom Mefire A et al.* Angwafo F 3rd. Complications of arteriovenous fistula for hemodialysis: an 8-year study. *Ann Vasc Surg.* 2012; 26 (5): 680–684. doi: 10.1016/j.avsg.2011.09.014.
10. *Han A, Min SK, Kim MS, Joo KW, Kim J, Ha J et al.* A Prospective, Randomized Trial of Routine Duplex Ultrasound Surveillance on Arteriovenous Fistula Maturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (10): 1817–1824. doi: 10.2215/CJN.00620116.
11. *Томили́на НА, Андру́сев АМ, Перегудова НГ, Шинкаре́в МБ.* Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ.* 2017; 19 (4, приложение): 1–95. *Tomilina NA, Andrusev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB.* Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». Part 1. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis].* 2017; 19 (4, supplement): 1–95. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
12. *Brown RS, Patibandla BK, Goldfarb-Rumyantzev AS.* The Survival Benefit of «Fistula First, Catheter Last» in Hemodialysis Is Primarily Due to Patient Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (2): 645–652. doi: 10.1681/ASN.2016010019.
13. *Sequeira A, Naljayan M, Vachharajani TJ.* Vascular Access Guidelines: Summary, Rationale, and Controversies. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017; 20 (1): 2–8. doi: 10.1053/j.tvir.2016.11.001.
14. ERA-EDTA-reg.org [Internet]. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015. 2017; Available at: <https://www.era-edta-reg.org/files/annual-reports/pdf/AnnRep2015.pdf>
15. USRDS.org [Internet]. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report. Volume 2 – End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States: 1 · Inci-

- dence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities 2016; Available at: <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>
16. ANZDATA.org.au [Internet]. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA). Annual Data Report 2016. 2016; Available at: [http://www.anzdata.org.au/v1/report\\_2016.html](http://www.anzdata.org.au/v1/report_2016.html)
  17. Masakane I, Nakai S, Ogata S, Kimata N, Hanafusa N, Hamano T et al. Annual Dialysis Data Report 2014, JSDT Renal Data Registry (JRDR). *Renal Replacement Therapy*. 2017; 3:18. DOI: 10.1186/s41100-017-0097-8.
  18. Mansour M, Kamper L, Altenburg A, Haage P. Radiological central vein treatment in vascular access. *J Vasc Access*. 2008; 9: 85e101.
  19. Agarwal AK, Patel BM, Haddad NJ. Central vein stenosis: a nephrologist's perspective. *Semin Dial*. 2007; 20: 53e62.
  20. Kundu S. Review of central venous disease in hemodialysis patients. *J Vasc Intervent Radiol JVIR*. 2010; 21: 963e8. doi: 10.1016/j.jvir.2010.01.044.
  21. Miller LM, MacRae JM, Kiaii M, Clark E, Dipchand C, Kappel J et al. Hemodialysis Tunneled Catheter Noninfectious Complications. *Can J Kidney Health Dis*. 2016; 3. doi: 10.1177/2054358116669130.
  22. Bozof R, Kats M, Barker J, Allon M. Time to symptomatic vascular stenosis at different locations in patients with arteriovenous grafts. *Semin Dial*. 2008; 21: 285e8. doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00436.x.
  23. Modabber M, Kundu S. Central venous disease in hemodialysis patients: an update. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36 (4): 898–903. doi:10.1007/s00270-012-0498-6.
  24. Гарин ЮЮ, Асадулаев ШМ, Сухов ВК, Ряснянский ВЮ. Стенозы центральных вен у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, от этиологии до лечения (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2016; 18 (1): 35–39. Garin YuYu, Asadulaev ShM, Sukhov VK, Rysnyanskiy VYu. Central vein stenosis in patients on chronic hemodialysis, from etiology to treatment (literature review). *Nefrologiya i dializ*. 2016; 18 (1): 35–39. [In Russ, English abstract].
  25. Манафов ЭН, Батрашов ВА, Сергеев ОГ, Юдаев СС. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 21 (3): 187–193. Manafov EN, Batrashov VA, Sergeev OG, Yudaev SS. Permanent vascular access for haemodialysis. *Angiology and vascular surgery*. 2015; 21 (3): 187–193. [In Russ, English abstract].
  26. Фейсханов АК, Гайсина ЭА, Васеев ДВ. Анализ структуры первичных сосудистых доступов для программного гемодиализа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2015; 4–1 (89): 179–181. Feyskhanov AK, Gaysina EA, Vaseev DV. Analysis of the structure of primary vascular access for hemodialysis in patients with terminal renal failure. *Prakticheskaya Meditsina*. 2015; 4–1 (89): 179–181. [In Russ, English abstract].
  27. Mickley V. Central vein obstruction in vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 32 (4): 439–444.
  28. Hall HC, Moudgill N, Kahn M, Burkhart R, Eisenberg J, Rao A et al. An unusual cause of venous hypertension after dialysis access creation. *Ann Vasc Surg*. 2011; 25 (7): 983.e1–4. doi: 10.1016/j.avsg.2011.02.035.
  29. Shi Y, Zhu M, Cheng J, Zhang J, Ni Z. Venous stenosis in chronic dialysis patients with a well-functioning arteriovenous fistula. *Vascular*. 2016; 24 (1): 25–30. doi:10.1177/1708538115575649.
  30. Horita Y. Percutaneous transluminal angioplasty for central venous stenosis or occlusion in hemodialysis patients. *J Vasc Access*. 2018. doi:10.1177/1129729817747545.
  31. Vellalacheruvu N, Monigari N, Devasia T, Kareem H. Central vein stenosis masquerading as venous thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2014. pii: bcr2014203690. doi: 10.1136/bcr-2014-203690.
  32. Naroienejad M, Saedi D, Rezvani A. Prevalence of central vein stenosis following catheterization in patients with end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010 Sep; 21 (5): 975–978.
  33. Osman OO, El-Magzoub AR, Elamin S. Prevalence and Risk Factors of Central Venous Stenosis among Prevalent Hemodialysis Patients, a Single Center Experience. *Arab J Nephrol Transplant*. 2014; 7 (1): 45–47.
  34. MacRae JM, Ahmed A, Johnson N, Levin A, Kiaii M. Central vein stenosis: a common problem in patients on hemodialysis. *ASAIO J*. 2005; 51 (1): 77–81.
  35. Trerotola SO, Kothari S, Sammarco TE, Chittams JL. Central venous stenosis is more often symptomatic in hemodialysis patients with grafts compared with fistulas. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26 (2): 240–246. doi: 10.1016/j.jvir.2014.10.048.
  36. Jennings WC, Miller GA, Coburn MZ, Howard CA, Lawless MA. Vascular access flow reduction for arteriovenous fistula salvage in symptomatic patients with central venous occlusion. *J Vasc Access*. 2012; 13 (2): 157–162. doi: 10.5301/jva.5000020.
  37. Anaya-Ayala JE, Smolock CJ, Colvard BD, Naoum JJ, Bismuth J, Lumsden AB. et al. Efficacy of covered stent placement for central venous occlusive disease in hemodialysis patients. *J Vasc Surg*. 2011; 54 (3): 754–759. doi: 10.1016/j.jvs.2011.03.260.
  38. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24 (3): 465–473. doi: 10.1681/ASN.2012070643.
  39. Lacson E Jr, Lazarus JM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Hakim RM. Balancing Fistula First with Catheters Last. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50 (3): 379–395.
  40. Oguzkurt L, Tercan F, Yildirim S, Torun D. Central venous stenosis in haemodialysis patients without a previous history of catheter placement. *Eur J Radiol*. 2005; 55 (2): 237–242.
  41. Agarwal AK. Central vein stenosis. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61 (6): 1001–1015. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.10.024.
  42. Tedla FM, Clerger G, Distant D, Salifu M. Prevalence of Central Vein Stenosis in Patients Referred for Vein Mapping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13 (7): 1063–1068. doi: 10.2215/CJN.14001217.
  43. Beathard GA, Urbanes A, Litchfield T. Changes in the Profile of Endovascular Procedures Performed in Free-

- standing Dialysis Access Centers over 15 Years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (5): 779–786. doi: 10.2215/CJN.09730916.
44. Aj A, Razak Uk A, R P, Pai U, M S. Percutaneous intervention for symptomatic central vein stenosis in patients with upper limb arteriovenous dialysis access. *Indian Heart J*. 2018; 70 (5): 690–698. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.013.
  45. Krishna VN, Eason JB, Allon M. Central Venous Occlusion in the Hemodialysis Patient. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68 (5): 803–807. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.017.
  46. Surowiec SM, Fegley AJ, Tanski WJ, Sivamurthy N, Illig KA, Lee DE et al. Endovascular management of central venous stenoses in the hemodialysis patient: results of percutaneous therapy. *Vasc Endovascular Surg*. 2004; 38 (4): 349–354.
  47. Bornak A, Wicky S, Ris HB, Probst H, Milesi I, Corpa-taux JM. Endovascular treatment of stenoses in the superior vena cava syndrome caused by non-tumoral lesions. *Eur Radiol*. 2003; 13 (5): 950–956.
  48. Agarwal SK, Nadkarni GN, Yacoub R, Patel AA, Jenkins JS, Collins TJ et al. Comparison of Cutting Balloon Angioplasty and Percutaneous Balloon Angioplasty of Arteriovenous Fistula Stenosis: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Interv Cardiol*. 2015; 28 (3): 288–295. doi: 10.1111/joic.12202.
  49. Aftab SA, Tay KH, Irani FG, Gong Lo RH, Gogna A, Haaland B et al. Randomized clinical trial of cutting balloon angioplasty versus high-pressure balloon angioplasty in hemodialysis arteriovenous fistula stenoses resistant to conventional balloon angioplasty. *J Vasc Interv Radiol*. 2014; 25 (2): 190–198. doi: 10.1016/j.jvir.2013.10.020.
  50. Khawaja AZ, Cassidy DB, Al Shakarchi J, McGrogan DG, Inston NG, Jones RG. Systematic review of drug eluting balloon angioplasty for arteriovenous haemodialysis access stenosis. *J Vasc Access*. 2016; 17 (2): 103–110. doi: 10.5301/jva.5000508.
  51. Hongsakul K, Bannangkoon K, Rookkapan S, Boonsri-rat U, Kritpracha B. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for Early Restenosis of Central Veins in Hemodialysis Patients: A Single Center Initial Experience. *Korean J Radiol*. 2018; 19 (3): 410–416. doi: 10.3348/kjr.2018.19.3.410.
  52. Bountouris I, Kristmundsson T, Dias N, Zdanowski Z, Malina M. Is Repeat PTA of a Failing Hemodialysis Fistula Durable? *Int J Vasc Med*. 2014; 369687. doi: 10.1155/2014/369687.
  53. Greenberg JI, Suliman A, Angle N. Endovascular dialysis interventions in the era of DOQI. *Ann Vasc Surg*. 2008; 22 (5): 657–662. doi: 10.1016/j.avsg.2008.03.006.
  54. Flu H, Breslau PJ, Krol-van Straaten JM, Hamming JF, Lardenoye JW. The effect of implementation of an optimized care protocol on the outcome of arteriovenous hemodialysis access surgery. *J Vasc Surg*. 2008; 48 (3): 659–668. doi: 10.1016/j.jvs.2008.04.002.
  55. Miquelin DG, Reis LF, da Silva AA, de Godoy JM. Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of stenosis of arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Int Arch Med*. 2008; 1 (1): 16. doi: 10.1186/1755-7682-1-16.
  56. Saleh M, Ali H, Elbadawy A, Hasaballah A. Balloon angioplasty with selective stenting strategy in treatment of hemodialysis related central vein occlusive lesions. *Int Angiol*. 2017; 36 (5): 462–466. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03817-2.
  57. Nael K, Kee ST, Solomon H, Katz SG. Endovascular management of central thoracic veno-occlusive diseases in hemodialysis patients: a single institutional experience in 69 consecutive patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20 (1): 46–51. doi: 10.1016/j.jvir.2008.09.020.
  58. Massara M, De Caridi G, Alberti A, Volpe P, Spinelli F. Symptomatic superior vena cava syndrome in hemodialysis patients: mid-term results of primary stenting. *Semin Vasc Surg*. 2016; 29 (4): 186–191. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2017.05.001.
  59. Agarwal AK. Endovascular interventions for central vein stenosis. *Kidney Res Clin Pract*. 2015; 34 (4): 228–232. doi: 10.1016/j.krcp.2015.10.005.
  60. Abreo K, Sequeira A. Role of stents in hemodialysis vascular access. *J Vasc Access*. 2018; 19 (4): 341–345. doi: 10.1177/1129729818761280.
  61. Bagul NB, Moth P, Menon NJ, Myint F, Hamilton G. Migration of superior vena cava stent. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2008; 3: 12.
  62. Toyoda N, Torregrossa G, Itagaki S, Pawale A, Reddy R. Intracardiac migration of vena caval stent: decision-making and treatment considerations. *Journal of cardiac surgery*. 2014; 29 (3): 320–322.
  63. Kapoor B, Lockhart M, Sharma D, Maya ID. Brachiocephalic vein stent fracture: case series and literature review. *Seminars in dialysis*. 2010; 23 (1): 110–113.
  64. Asif A, Gadalean F, Eid N, Merrill D, Salman L. Stent graft infection and protrusion through the skin: clinical considerations and potential medico-legal ramifications. *Seminars in dialysis*. 2010; 23 (5): 540–542.
  65. Kim CY, Guevara CJ, Engstrom BI, Gage SM, O'Brien PJ, Miller MJ et al. Analysis of infection risk following covered stent exclusion of pseudoaneurysms in prosthetic arteriovenous hemodialysis access grafts. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2012; 23 (1): 69–74.
  66. Jones RG, Willis AP, Jones C. Long-term results of stent-graft placement to treat central venous stenosis and occlusion in hemodialysis patients with arteriovenous fistulas. *J Vasc. Interv. Radiol*. 2011; 22 (9): 1240–1245.
  67. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP et al. Editor's Choice – Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018; 55 (6): 757–818. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001.
  68. Haskal ZJ, Trerotola S, Dolmatch B, Schuman E, Altman S, Mietling S et al. Stent graft versus balloon angioplasty for failing dialysis-access grafts. *N Engl J Med*. 2010; 362 (6): 494–503. doi: 10.1056/NEJMoa0902045.
  69. Haskal ZJ, Saad TF, Hoggard JG, Cooper RI, Lipkowitz GS, Gerges A et al. Prospective, Randomized, Concurrently-Controlled Study of a Stent Graft versus Balloon Angioplasty for Treatment of Arteriovenous Access Graft Stenosis: 2-Year Results of the RENOVA Study.

- J Vasc Interv Radiol.* 2016; 27 (8): 1105–1114.e3. doi: 10.1016/j.jvir.2016.05.019.
70. Bakken AM, Protack CD, Saad WE, Lee DE, Waldman DL, Davies MG. Long-term outcomes of primary angioplasty and primary stenting of central venous stenosis in hemodialysis patients. *J Vasc Surg.* 2007; 45 (4): 776–783.
71. Balamuthusamy S, Reddi AL, Madhrira MH, Sankarpandian B, Nguyen P, Vallurupalli A et al. Clinical predictors of recurrent stenosis and need for re-intervention in the cephalic arch in patients with brachiocephalic AV fistulas. *J Vasc Access.* 2017; 18 (4): 319–324. doi: 10.5301/jva.5000734.
72. Sfyroeras GS, Antonopoulos CN, Mantas G, Moulakakis KG, Kakisis JD, Brountzos E et al. A Review of Open and Endovascular Treatment of Superior Vena Cava Syndrome of Benign Aetiology. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 53 (2): 238–254. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.11.013.
73. Suliman A, Greenberg JI, Angle N. Surgical bypass of symptomatic central venous obstruction for arteriovenous fistula salvage in hemodialysis patients. *Ann Vasc Surg.* 2008; 22: 203e9.
74. Hunter JP, Knight SR, Inston N, Ridway D, Tavakoli A, Suttie S et al. The United Kingdom and Ireland experience of the Haemodialysis Reliable Outflow graft for vascular access. *J Vasc Access.* 2018; 1. doi: 10.1177/1129729818770588.
75. Renaud CJ, Francois M, Nony A, Fodil-Cherif M, Turmel Rodrigues L. Comparative outcomes of treated symptomatic versus non-treated asymptomatic high-grade central vein stenoses in the outflow of predominantly dialysis fistulas. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1631e8.

Статья поступила в редакцию 20.12.2018 г.  
The article was submitted to the journal on 20.12.2018

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-69-74

## ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

*П.И. Захаров, П.П. Портнягин, В.С. Сивцев, С.В. Ломоносов, В.И. Павлов, Д.А. Данилов, А.Г. Николаев, Д.В. Васильев, А.С. Коростелев*

ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, Российская Федерация

Описан первый случай трансплантации сердца в Дальневосточном федеральном округе. Трансплантация сердца выполнена в Республиканской больнице № 1 – Национальном центре медицины (г. Якутск) 6 июля 2018 года. На наш взгляд, внедрение трансплантации сердца необходимо и осуществимо в таких отдаленных регионах, как Республика Саха (Якутия), имеющих сложные и экстремальные климатогеографические особенности с труднодоступными населенными пунктами, с общим населением менее 1 миллиона человек.

*Ключевые слова: трансплантация сердца, первый опыт, Якутия, Дальневосточный федеральный округ.*

## THE FIRST CLINICAL CASE OF HEART TRANSPLANTATION IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

*P.I. Zakharov, P.P. Portnyagin, V.S. Sivtcev, S.V. Lomonosov, V.I. Pavlov, D.A. Danilov, A.G. Nikolaev, D.V. Vasilev, A.S. Korostelev*

GAU RS (Y) «Republican Hospital № 1 – National Center of Medicine», Yakutsk, Russian Federation

The first case of heart transplantation in the Far Eastern Federal District described. Transplantation of heart is executed in Republican hospital No. 1 – the National center of medicine (Yakutsk) on July 6, 2018. In our opinion, transplantation of heart is necessary and feasible in such regions as the Republic of Sakha (Yakutia) which have difficult and extreme climate and geography, remote settlements with population less than 1 million people.

*Key words: heart transplantation, first experience, Yakutia, Far Eastern Federal District.*

В настоящее время основным радикальным хирургическим методом лечения терминальной сердечной недостаточности является трансплантация сердца (ТС) [1, 2]. По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), ежегодно в мире выполняется около 5000 операций по трансплантации сердца [3]. Подавляющее большинство данных операций проводится в странах Европы и Северной Америки (рис. 1).

В отечественной медицинской практике первая успешная пересадка сердца была выполнена в НИИТиЮ МЗ СССР академиком В.И. Шумаковым в 1987 году [4]. В России за последние годы благодаря развитию и финансированию высокотехнологичной медицинской помощи отмечается значительный рост количества трансплантационных вмешательств, в

том числе и трансплантаций сердца. Согласно IX сообщению регистра Российского трансплантологического общества, в 2016 году в Российской Федерации было выполнено 220 ТС в 11 центрах [5]. Таким образом, число выполненных в течение года ТС выросло с 49 в 2009 году до 220 в 2016 году [6]. Также увеличилось и количество клиник, где проводится ТС. Так, в 2017 году первые успешные ТС проведены в Алтайском крае (г. Барнаул), на Южном Урале (г. Челябинск), в Ростове-на-Дону.

Развитие трансплантационных программ в Якутии стартовало в 2001 году с пересадки родственной почки. После первых успешных операций родственной трансплантации почки вторым этапом развития трансплантологии в нашей республике явилась пересадка фрагментов печени от живого родственного донора. На июль 2017 года в Республике Саха (Якутия)

**Для корреспонденции:** Сивцев Василий Степанович. Адрес: 677010, Республика Саха (Якутия), Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. Тел. (4112) 39-56-85. E-mail: vesalius1981@gmail.com

**For correspondence:** Sivtcev Vasilii Stepanovich. Address: 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677010, Russian Federation. Tel. (4112) 39-56-85. E-mail: vesalius1981@gmail.com

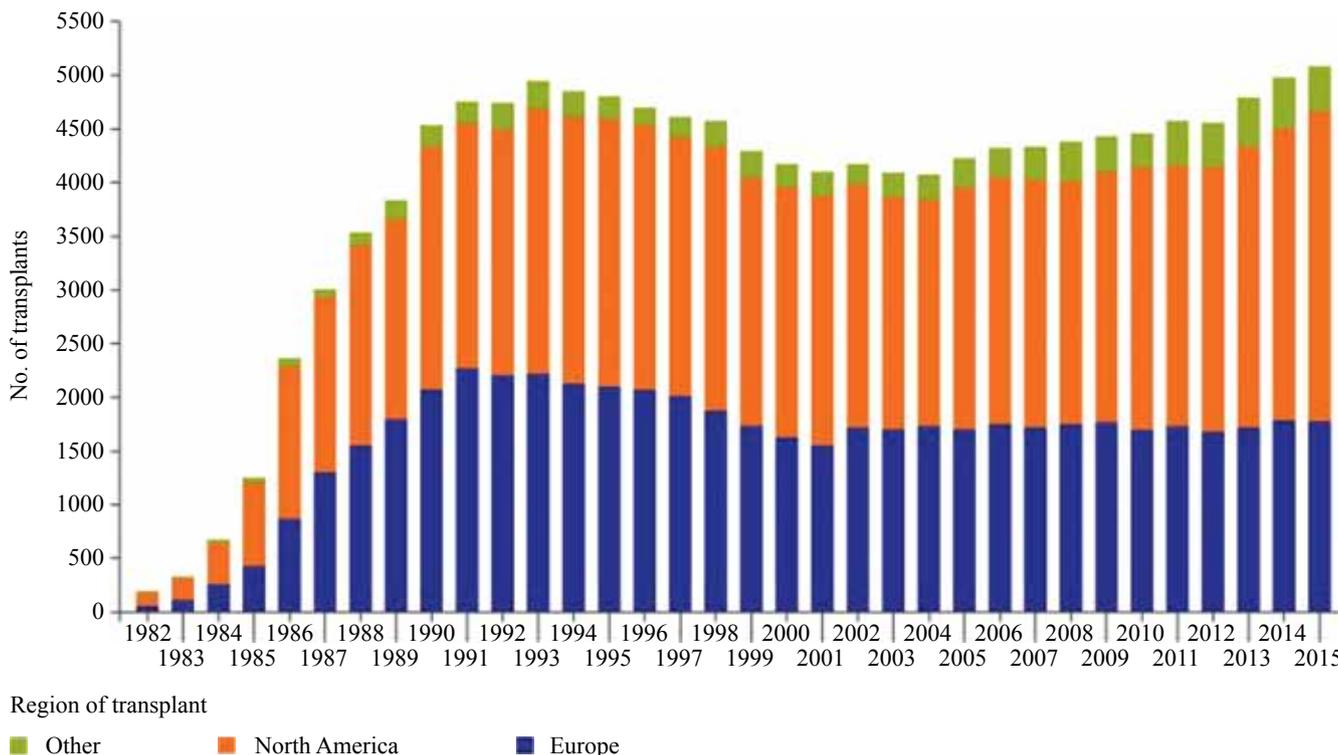


Рис. 1. Число трансплантаций сердца (взрослые и дети) по годам и географии

Fig. 1. Number of heart transplantation (adult and pediatric) by year and geographic region

выполнено 82 трансплантации почки и 7 пересадок фрагмента печени от родственного донора [7].

С 2016 года начался новый этап развития трансплантологии в Якутии – внедрение в клиническую практику трупной трансплантации органов. Были проведены трансплантации трупной почки, фрагментов трупной печени, кадаверной роговицы [7]. Следующей задачей явилось осуществление трансплантации сердца.

Целями нашего сообщения явились обоснование необходимости реализации программы трансплантации сердца в Республике Саха (Якутия) и Дальневосточном федеральном округе и клиническое описание случая первой успешной ТС в Якутии.

По словам главного трансплантолога Российской Федерации С.В. Готье, потребность населения страны в пересадке сердца удовлетворена всего на 22% и увеличение количества ТС остается одной из важных задач развития высокотехнологичной медицины [8]. Актуальность проблемы лечения заболеваний сердца в РС(Я) обусловлена высокими показателями их распространенности в регионе. Из отчета главного внештатного кардиолога Министерства здравоохранения РС(Я) Т.Ю. Томской известно, что распространенность болезней системы кровообращения (БСК) в общей структуре заболеваемости в 2017 году находится на втором месте после болезней органов дыхания. Они чаще ведут к хроническому течению заболевания (9,7%) и сопряжены со значительны-

ми медицинскими и социально-экономическими последствиями. Также БСК в РС(Я) являются ведущей причиной смертности населения и составляют 361,6 случая на 100 тысяч населения. Это 44,7% от всех причин смертности. Для сравнения: второе место делят между собой смертность от внешних причин и травм (16,2%) и смертность от онкологических заболеваний (16,2%). П.И. Захаров указывает, что немаловажную роль в развитии и усугублении сердечно-сосудистых заболеваний играют природные и социально-экономические экстремальные условия жизнедеятельности человека в регионах Крайнего Севера. Жители Севера больше, чем южане, подвержены не только простудным, но и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [9]. Для выполнения ТС реципиент из листа ожидания вынужден проживать в населенном пункте, где располагается клиника, выполняющая ТС, так как в любой момент может появиться трупный донорский орган.

Учитывая необходимость реализации программы ТС в РС(Я), в ноябре 2016 года Министерством здравоохранения республики было принято решение внедрить данный вид высокотехнологичной медицинской помощи на базе кардиохирургического отделения Республиканской больницы № 1 – Национального центра медицины. Руководством и коллективом РБ № 1 решено было выполнить данный проект в три этапа: первый этап – стажировка специалистов в ведущем трансплантационном учреждении Рос-

сии – Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; второй этап – создание регистра больных с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности и листа ожидания реципиентов на трансплантацию сердца; третий этап – осуществление ортотопической трансплантации сердца в Якутске.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

К моменту выполнения первой трансплантации сердца в Якутии в листе ожидания донорского сердца РБ № 1 состояло 4 пациента, которые были отобраны из 95 пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со снижением насосной функции сердца различной степени выраженности. У отобранных больных имела место выраженная хроническая сердечная недостаточность с функциональным классом IV по NYHA.

*Пациент А., мужчина 58 лет, поступил в Республиканскую больницу № 1 – Национальный центр медицины (г. Якутск) с жалобами на одышку при малейшей физической нагрузке, иногда в покое, чувство нехватки воздуха, общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, давящие боли в области сердца, головокружение.*

*Из анамнеза известно, что впервые увеличение сердца выявлено на плановой флюорографии в 2009 году, но из-за удовлетворительного самочувствия пациент не обследовался. С 2014 года отмечал появление одышки и периодических давящих болей в области сердца при умеренных физических нагрузках. В 2016 году – усиление жалоб, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам. Был обследован в Республиканском кардиологическом диспансере, где выявлено расширение сердца и фибрилляция предсердий. Ввиду относительно удовлетворительного самочувствия было рекомендовано консервативное лечение с динамическим наблюдением по месту жительства. Но улучшения состояния на фоне консервативного лечения пациент не почувствовал и в 2017 году с ухудшением общего состояния госпитализировался в кардиологическое отделение РБ № 1.*

*Обследование показало отрицательную динамику. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалось увеличение всех камер сердца с конечно-диастолическим размером левого желудочка 7,1 см (конечно-диастолический объем 220 мл), конечно-систолическим размером 5,5 см (конечно-систолический объем 176 мл). Также имелось значительное снижение сократительной способности миокарда с диффузным гипокинезом левого желудочка (фракция выброса по формуле Teichholz – 22%, формуле Simpson's – 20%), недостаточность митрального клапана 3-й степени, недостаточность трикуспидального клапа-*

*на 2-й степени. Расчетное систолическое давление в правом желудочке составляло 29,1 мм рт. ст. По данным коронарографии и левой вентрикулографии выявлено умеренное атеросклеротическое поражение коронарных артерий без гемодинамически значимых сужений, диффузный гипокинез миокарда левого желудочка.*

*По результатам обследования был установлен клинический диагноз: «I42.0 Дилатационная кардиомиопатия. I48.1 Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. I50.0 ХСН, 2Б стадия, ФК III по NYHA. I34.0 Недостаточность митрального клапана 3-й степени. I36.1 Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. I27.2 Легочная гипертензия 1-й степени».*

*Учитывая прогрессирование сердечной недостаточности и неэффективность консервативного лечения, на основании полученных результатов лабораторно-инструментальных исследований пациенту была предложена трансплантация сердца, на которую он дал согласие.*

*6 июля 2018 года в РБ № 1 пациенту выполнили ортотопическую трансплантацию сердца.*

*В Республике Саха (Якутия) клиникой, проводящей констатацию смерти мозга пациента с последующим изъятием органов, является Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи (РБ № 2), которая оказывает экстренную медицинскую помощь по всем специальностям. Поэтому при выполнении кадаверной трансплантации органов ведется координационная совместная работа между РБ № 1 и РБ № 2. Изъятие донорского сердца осуществлялось кардиохирургами в процессе мультиорганного забора (сердце, печень, почки).*

*Донором явилась женщина С., 30 лет, смерть мозга наступила вследствие рецидивирующего массивного субарахноидального кровотечения с прорывом в желудочки мозга. Для забора донорского сердца использовалась техника, рекомендованная во время обучения в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ на базе кардиохирургического отделения № 3 (заведующий – профессор В.М. Захаревич).*

*Трансплантация проводилась в условиях искусственного кровообращения (ИК) и гипотермии до 28 °С. Использовалась стандартная схема подключения ИК, с канюляцией восходящей аорты и раздельной канюляцией полых вен. Сердце реципиента было эксплантировано с оставлением розеток левого и правого предсердий, сегментов восходящей аорты и легочной артерии. Операция ОТТС была проведена по биатриальной методике. Продолжительность пережатия аорты составила 2 часа 8 минут, время искусственного кровообращения – 3 часа 28 минут, общее время операции – 5 часов 15 минут. Время*

ишемии донорского сердца составило 2 часа 48 минут. В качестве индукционной иммуносупрессии был использован базиликсимаб в общей дозе 40 мг и метилпреднизолон в дозе 1000 мг перед пуском кровотока.

Экстубацию трахеи провели в первые сутки после ОТС. Кардиотоническая поддержка проводилась умеренными дозами адреналина, допамина. В раннем послеоперационном периоде наблюдались признаки почечной недостаточности с повышением креатинина до 330 мкмоль/л, которая на фоне консервативной терапии и уменьшения дозы такролимуса разрешилась.

В качестве базовой была использована трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, включавшая ингибитор кальциневрина (такролимус), микофенолат (микофенолат натрия) и кортикостероид (метилпреднизолон). Для выявления ранних признаков отторжения и дисфункции трансплантата ежедневно проводили ЭхоКГ, измерение маркеров некроза миокарда. Также была выполнена эндомиокардиальная биопсия на 5-е сутки после ТС, которая показала клеточное отторжение 1-й степени (рис. 2, а). По результатам биопсии провели коррекцию иммуносупрессивной терапии под контролем концентрации такролимуса в крови. При изучении биоптата миокарда на 11-е сутки после ТС прогрессирования клеточного отторжения не выявлено, сохранялась гистологическая картина, соответствующая первой степени клеточного отторжения (рис. 2, б).

Перед выпиской выполнена контрольная биопсия миокарда, которая не выявила острого клеточно-

го и гуморального отторжения трансплантата. По иммуногистохимическому анализу отмечалась отрицательная экспрессия C4d на сосудах и мышечных волокнах (рис. 3, а, б).

Перед выпиской, на 26-е сутки после ТС, провели коронарографию, которая не выявила гемодинамически значимых стенозов (рис. 4).

Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на 28-е сутки после операции для дальнейшей реабилитации, амбулаторного лечения и динамического наблюдения.

При контрольном обследовании через 3 месяца после ОТС состояние пациента удовлетворительное, жалобы на незначительную одышку при физической нагрузке высокой интенсивности. Субъективно пациент отмечает существенное повышение толерантности к физическим нагрузкам по сравнению с дооперационным периодом. По данным ЭхоКГ систолическая функция левого желудочка в пределах нормы (ФВ = 69%), конечно-диастолический размер левого желудочка 4,4 см. Также была проведена эндомиокардиальная биопсия, не выявившая признаков отторжения трансплантата. Произведена коррекция иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, вышеописанное клиническое наблюдение демонстрирует возможность выполнения успешной трансплантации сердца в таком сложном регионе Крайнего Севера, как Якутия. На наш взгляд, более широкое внедрение трансплантации сердца в клиническую практику необходимо и осуществимо в таких отдаленных регионах, как Республика Саха (Якутия), имеющих сложные и экстремальные климатогеографические особеннос-

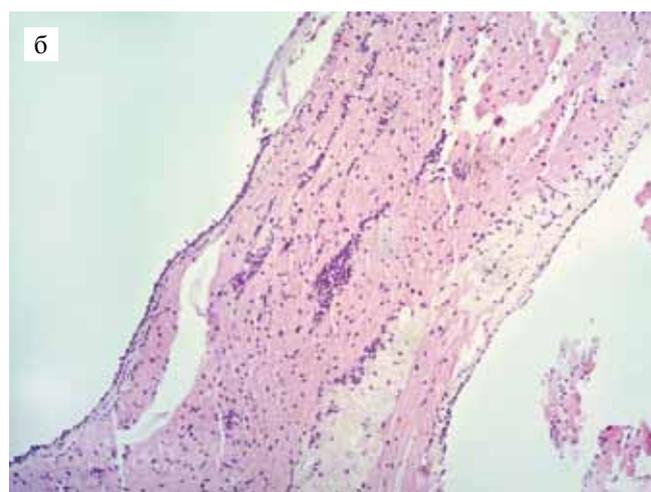
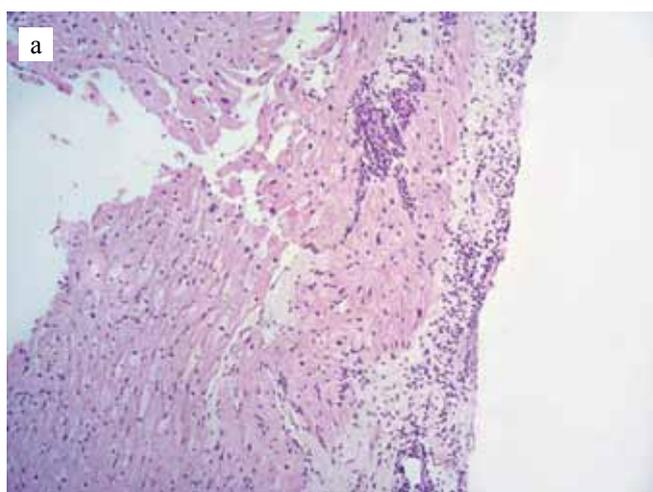


Рис. 2: а – биопсия миокарда на 5-е сутки после трансплантации сердца – отмечается лимфоидная инфильтрация, указывающая на клеточное отторжение 1-й степени; б – биопсия миокарда на 11-е сутки – сохраняется лимфоидная инфильтрация, без признаков прогрессирования клеточного отторжения. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 10$

Fig. 2: a – myocardial biopsy on the 5<sup>th</sup> day after heart transplantation – there are lymphoid infiltration which indicating cellular rejection of the 1<sup>st</sup> degree; б – myocardial biopsy on the 11<sup>th</sup> day after heart transplantation – lymphoid infiltration is maintained without progression of cellular rejection. Hematoxylin-Eosin staining,  $\times 10$

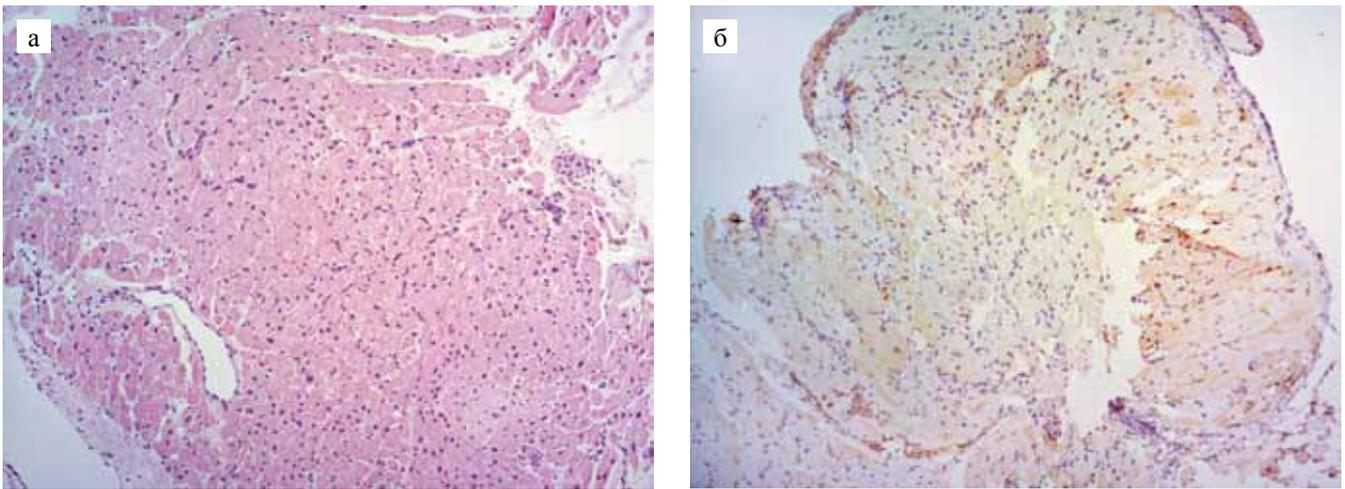


Рис. 3: а – биопсия миокарда на 26-е сутки – лимфоидная инфильтрация отсутствует; признаков клеточного отторжения нет; окраска гематоксилин-эозином,  $\times 10$ ; б – иммуногистохимия при выписке показала отсутствие антител опосредованного отторжения; иммуногистохимический анализ,  $\times 10$

Fig. 3: a – myocardial biopsy on the 26<sup>th</sup> day after heart transplantation – no lymphoid infiltration; there are no signs of cellular rejection; Hematoxylin-Eosin staining,  $\times 10$ ; б – immunohistochemistry analysis showed no antibodies of rejection; Immunohistochemistry analysis,  $\times 10$

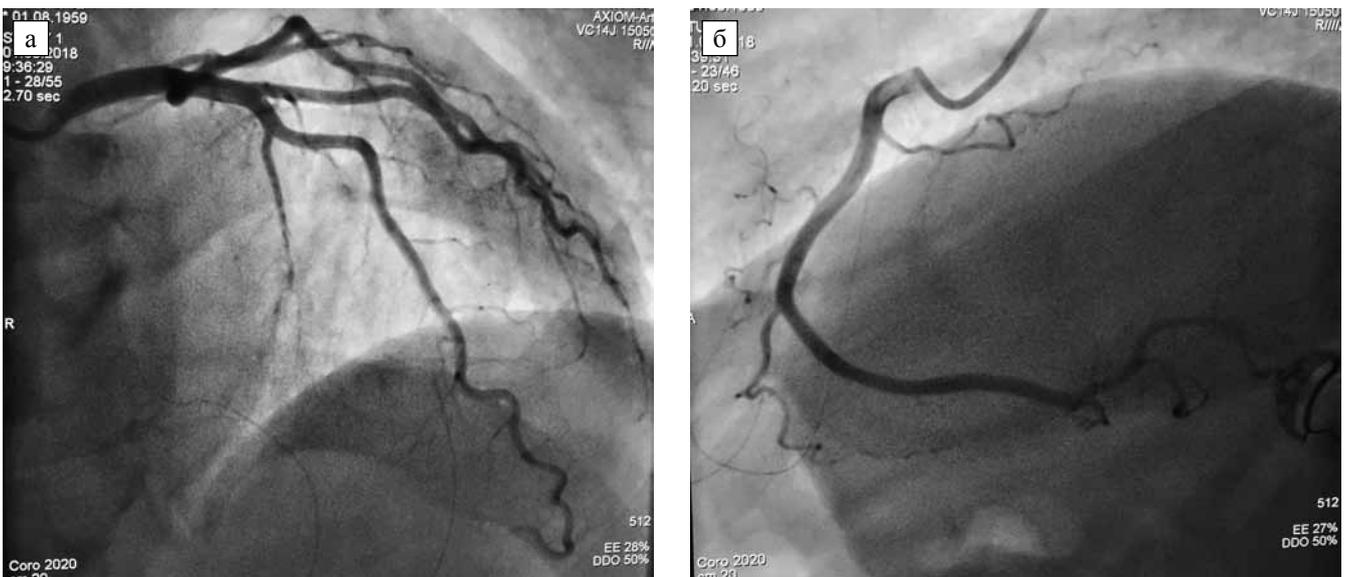


Рис. 4. Коронарография на 26-е сутки после ТС: а – левый бассейн; б – правый бассейн

Fig. 4. Coronary angiography on the 26<sup>th</sup> day after heart transplantation: a – left coronary artery; б – right coronary artery

ти с труднодоступными населенными пунктами, с общим населением менее 1 миллиона человек. Для выполнения данной задачи необходима подготовка бригады специалистов, включающей кардиологов, неврологов, анестезиологов-реаниматологов, кардиохирургов, эндоваскулярных хирургов, патологоанатомов; формирование и ведение листа ожидания, а также наличие крупного многопрофильного медицинского центра с соответствующим материально-техническим оснащением и квалифицированным персоналом. Важнейшим этапом трупной

трансплантации является констатация смерти мозга. Высокая мера ответственности требует от критериев диагностики смерти мозга абсолютной точности и определенности, а от действий врачей, проводящих диагностику смерти мозга, – полного соответствия алгоритму, определенному действующим законодательством.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 128: e240–e327.
2. Готье СВ, Шевченко АО, Кормер АЯ, Попцов ВН, Сатугареев РШ, Шумаков ДВ, Захаревич ВМ. Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова: отдаленные результаты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 70–73. Gautier SV, Shevchenko AO, Kormer AY, Poptsov VN, Saitgareev RS, Shumakov DV, Zakharevich VM. Three decades of heart transplantation in the Shumakov center: long-term outcomes. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015; 17 (2): 70–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-70-73>.
3. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report – 2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36: 1037–1046.
4. Трансплантология: Руководство. Под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995: 392. *Transplantation: Rukovodstvo*. Edited by V.I. Shumakov. M.: Medicina, 1995: 392.
5. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году. IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2016. 9th report of the National Registry. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2017; 19 (2): 6–26. (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-6-26.
6. Готье СВ. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; XIX (3): 10–32. Gautier SV. *Transplantologiya XXI veka: vysokie tekhnologii v meditsine i innovatsii v biomeditsinskoj nauke*. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; XIX (3): 10–32.
7. Петрова МН, Крылова МИ, Унарова ЕН, Леханова СН. Перспективы кадаверного донорства в Якутии. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. 2017; 4 (9): 77–81. Petrova MN, Krylova MI, Unarova EN, Lehanova SN. Perspektivi kadavernogo donorstva v Yakutii. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seria "Meditsinskie nauki"*. 2017; 4 (9): 77–81.
8. Готье СВ. Инновации в трансплантологии: развитие программы трансплантации сердца в Российской Федерации. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21 (35): 61–68. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-61-68>. Gautier SV. Innovatsii v transplantologii: razvitie programmi transplantatsii serdtsa v Rossiyskoi Federatsii. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017; 21 (35): 61–68. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-61-68>.
9. Захаров ПИ. Оптимизация методов хирургической коррекции пороков сердца и сосудов в условиях Арктики и Субарктики на примере Республики Саха (Якутия). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014: 48. Zakharov PI. Optimizatsia metodov khirurgicheskoi korrektsii porokov serdtsa i sosudov v usloviakh Arktiki i Subarktiki na primere Respubliki Sakha (Yakutia). [Dissertation]. M., 2014: 48.

Статья поступила в редакцию 20.12.2018 г.  
The article was submitted to the journal on 20.12.2018

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-75-83

## АНАЛИЗ ПРИЧИН ДИСФУНКЦИЙ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА НА ПРИМЕРЕ ДИСФУНКЦИИ БИОПРОТЕЗА «ЮНИЛАЙН»

Т.В. Глушкова<sup>1</sup>, Е.А. Овчаренко<sup>1</sup>, М.А. Резвова<sup>1</sup>, К.Ю. Клышников<sup>1</sup>, А.В. Батрагин<sup>2</sup>,  
Ю.А. Кудрявцева<sup>1</sup>, Л.С. Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория новых биоматериалов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный институт «Томский политехнический университет», Томск, Российская Федерация

**Цель.** Оценить вклад первичной тканевой несостоятельности, кальцификации, бактериальной контаминации и паннуса в структуру дисфункций биопротезов клапанов сердца. **Материал и методы.** Оценку дегенеративных изменений биопротеза «ЮниЛайн», эксплантированного из митральной позиции, осуществляли на основании макроскопического описания, метода световой и электронной сканирующей микроскопии, а также метода микрокомпьютерной томографии (микро-КТ). Метод световой микроскопии использовали для анализа клеточного состава, присутствия бактерий, соллокализации кальцификатов и клеток реципиента. Сканирующую электронную микроскопию применяли с целью подтверждения наличия бактерий. Оценку деформации элементов биопротеза, распределения кальцификатов и количественного объема кальцификата в структуре биоматериала проводили по данным микро-КТ. **Результаты.** При изучении биопротеза в числе причин дисфункций было отмечено присутствие паннуса, кальцификации, первичной тканевой несостоятельности и бактериальной контаминации. Со стороны приточного отдела паннус отмечен с заходом на створки, со стороны выводного отдела паннус представлен массивным образованием, расположенным по контуру каркаса. Основное расположение кальцификатов отмечено в комиссуральной зоне и в куполе створок, общий объем кальцината составил 1/3 часть от биологической составляющей биопротеза. По результатам исследования обозначена взаимосвязь кальцификации и напряженно-деформативного состояния элементов биопротеза. Выявлена несимметричная деформация каркаса и створок биопротеза с утолщением створок в 1,5 раза. В участках с разрыхлением и фрагментацией коллагеновых и эластических волокон отмечено наличие форменных элементов крови, в основном эритроцитов и нейтрофилов. В поверхностных слоях присутствовали эндотелиальные клетки и клетки фибробластического типа. В местах скопления клеток и бактерий признаков начала кальцификации не выявлено. **Заключение.** По результатам исследования можно предположить, что первичная тканевая несостоятельность, кальцификация, бактериальная контаминация и паннус вносят независимый вклад в процесс формирования дисфункции биопротезов клапанов сердца.

*Ключевые слова:* биопротезы клапанов сердца, дисфункция биопротеза, кальцификация, паннус, первичная тканевая несостоятельность, инфекционный эндокардит.

## THE ANALYSIS OF CAUSES OF BIOPROSTHETIC VALVE DYSFUNCTION: THE EXAMPLE OF «UNILINE» BIOPROSTHESIS

T.V. Glushkova<sup>1</sup>, E.A. Ovcharenko<sup>1</sup>, M.A. Rezvova<sup>1</sup>, K.Yu. Klyshnikov<sup>1</sup>, A.V. Batrugin<sup>2</sup>,  
Yu.A. Kudryavtseva<sup>1</sup>, L.S. Barbarash<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Novel Biomaterials Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> National Institute «Tomsk Polytechnic University», Tomsk, Russian Federation

**Aim:** to assess the contribution of primary tissue failure, calcification, bacterial contamination and pannus to bioprosthetic valve dysfunction. **Materials and methods.** To evaluate degenerative changes of the «UniLine» bioprosthesis explanted from the mitral position with macroscopic examination, light and scanning electron

**Для корреспонденции:** Глушкова Татьяна Владимировна. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.  
Тел.: (3842) 64-46-50, (923) 606-97-18. E-mail: bio.tvg@mail.ru

**For correspondence:** Glushkova Tatyana Vladimirovna. Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation.  
Tel.: (3842) 64-46-50, (923) 606-97-18. E-mail: bio.tvg@mail.ru

microscopy, and micro-computed tomography (micro-CT). Light microscopy was used to analyze cell composition, the presence of bacteria, the localization of calcific deposits and recipient cells. Scanning electron microscopy allowed confirming the presence of bacteria. Micro-CT was used to evaluate the deformation of the bioprosthetic elements, the distribution of calcific deposits and their volume in the valve tissue. **Results.** The presence of pannus, calcification, primary tissue failure and bacterial contamination were found among the causes leading to bioprosthetic dysfunction. Prosthetic leaflets showed pannus growth from the inflow tract. Excessive circumferential pannus extended into outflow tract. Calcific deposits were mostly localized in the commissural zone and the central portion of the leaflets. The total volume of calcification accounted for 1/3 of the bioprosthetic tissue component. The relationship between calcification and stress-strain properties of the bioprosthetic elements has been indicated. The asymmetric deformation of the bioprosthetic stent frame and leaflets with 1.5-fold thickening of the last has been found. The areas with loose and fragmented collagen and elastic fibers contained red blood cells and neutrophils. Endothelial cells and fibroblastic cells were present in the outer surface layers. There were no signs of calcification in the areas accumulating cells and bacteria. **Conclusion.** We can assume that primary tissue failure, calcification, bacterial contamination and pannus independently contribute to the onset of bioprosthetic heart valve dysfunction.

*Key words: heart valve bioprosthesis, bioprosthetic dysfunction, calcification, pannus, primary tissue failure, infective endocarditis.*

## ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов, нуждающихся в проведении повторных операций на клапанном аппарате сердца по причине дисфункций ранее имплантированных протезов, неуклонно увеличивается ввиду постоянного роста популяции оперированных больных. Ежегодно в РФ с использованием биопротезов выполняют 2400 операций протезирования клапанов сердца, при этом до 26,4% пациентов подвергаются повторной операции по поводу дисфункции биопротезов [1]. Вместе с тем повторные клапанные коррекции сопряжены с повышенным риском летальности и осложнений ввиду необходимости повторного доступа к сердцу в условиях измененной анатомии, развившегося спаечного и рубцового процесса, более выраженной сердечной патологии, усугубления сопутствующей патологии, увеличения возраста пациента. На долговечность биопротеза оказывают влияние пациентоопосредованные факторы, конструктивные особенности биопротеза и способы химической обработки биоматериала [2]. Несмотря на огромное разнообразие биологических протезов, эффективные способы обработки биоматериала, позволяющие радикально решить проблему долговечности биопротезов, не найдены. Поэтому исследования, выявляющие причины дегенеративных изменений биопротезов для формирования расширенного представления о механизме развития дисфункции, не теряют своей актуальности и в настоящее время.

В качестве причин дисфункций признаны первичная тканевая несостоятельность, кальцификация, паннус, инфекционный эндокардит [3–6]. Однако исследователи, изучая дисфункции биопротезов, как правило, делают акцент на одном из процессов. Анализ указанных факторов в совокупности в пределах одного биопротеза позволит оценить вклад каждого, а также последовательность их развития и взаимосвязь.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали биологический протез клапана сердца «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Россия), эксплантированный по поводу дисфункции в митральной позиции. Возраст пациента на момент протезирования – 56 лет. Срок функционирования биопротеза в организме пациента составил 5 лет. После иссечения биопротез был помещен в раствор 4% забуференного параформальдегида, произведено макроскопическое описание удаленного биопротеза.

## Гистологическое исследование

Структурные изменения биологического материала в процессе функционирования биопротеза оценивали методом световой микроскопии с использованием микроскопа Axio Imager.A1 (Zeiss, Германия). Обработку изображений производили с помощью программы AxioVision (Zeiss, Германия). В исследовании использовали центральную часть створок от свободного края до основания. Для сопоставления расположения кальцификатов, клеток реципиента и бактерий в пределах одного фрагмента створок были приготовлены серийные срезы с последовательным расположением срезов на предметные стекла для каждого вида окраски. Срезы толщиной 4–6 мкм готовили на криотоме Microm HM 525 (Thermo Scientific, Германия). Для идентификации кальцификатов на микроструктурном уровне криосрезы окрашивали ализариновым красным С. Модифицированную окраску ализариновым красным С с докрасиванием DAPI использовали для определения расположения клеток реципиента в структуре створок и их расположения относительно кальцификатов. Окраску гематоксилином и эозином применяли для оценки клеточного состава биологической ткани протеза. Наличие бактериальной контаминации оценивали с помощью окраски по Граму. Измерение толщин био-

материала и размеров кальцификатов производили на 10 серийных срезах для каждого образца.

### Сканирующая электронная микроскопия

Метод сканирующей электронной микроскопии использовали как дублирующий окраску по Граму для подтверждения наличия или отсутствия бактерий в структурах биопротеза.

Образцы биоматериала фиксировали в 2% растворе глутарового альдегида. После этого производили постфиксацию в течение 4 ч в 1% растворе  $OsO_4$ , затем образцы отмывали 0,1 М фосфатным буфером и производили дегидратацию в спиртах восходящей концентрации: от 30 до 100% по 10–15 мин в каждом. Далее образцы досушивали в термостате, монтировали на специальные столики и методом ионного распыления наносили золото-палладиевое покрытие, используя вакуумный пост Emitech SC 7640 (Quorum Technologies, Англия). Анализ структуры биоматериала проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония).

### Микрокомпьютерная томография

Оценку деформации элементов биопротеза, распределения и объема кальцификатов осуществляли методом микро-КТ с использованием опытной модели томографа «Орел-МТ» (Томский политехнический университет, Томск) с разрешающей способностью 25,4 мкм. Реконструкцию полученных томограмм и сегментирование в соответствии с градациями серого выполняли с использованием программного обеспечения Mimics (Materialise, США). В процессе измерений деформации биопротеза на томограммах, со-

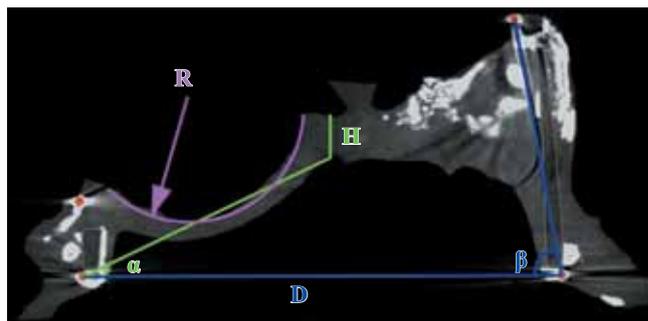


Рис. 1. Основные параметры, измеряемые на полученных томограммах

Fig. 1. The main parameters assessed on the micro-CT images

ответствующих плоскостям гистологических срезов, оценивали следующие показатели: H – высота зоны кооптации,  $\alpha$  – угол провисания створки, R – радиус кривизны створки, D – диаметр каркаса,  $\beta$  – угол наклона стойки проволоочного каркаса протеза (рис. 1).

Для проведения объемного рендеринга, построения проекций максимальной интенсивности и усредненных проекций использовали программное обеспечение Amira (FEI, США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Макроскопическое описание эксплантированного биопротеза

На стойках каркаса и на самом каркасе выявлены признаки массивного фиброза с заходом на створки – формирование паннуса (рис. 2). Большая площадь наползания фиброзной ткани на створки отмечена

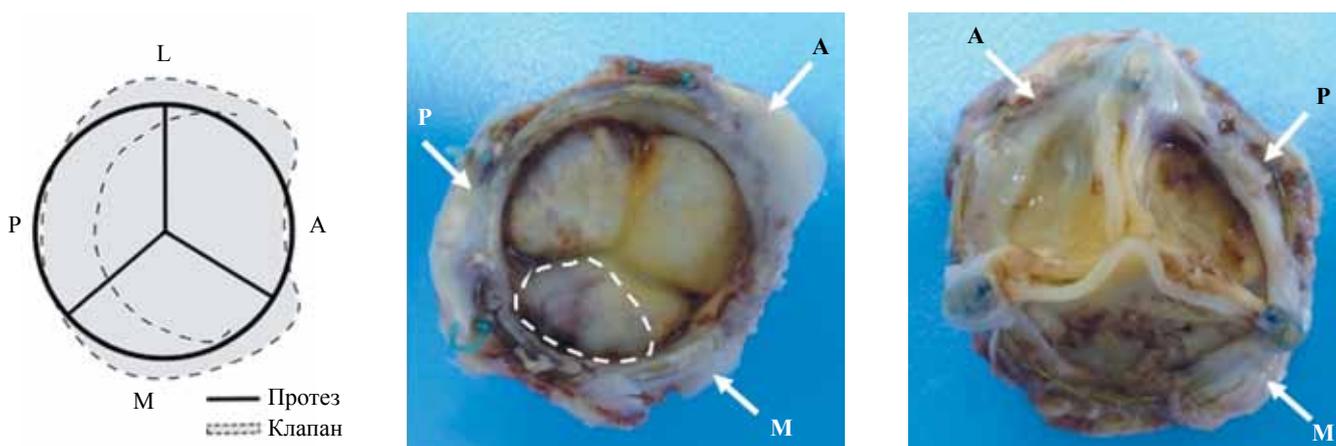


Рис. 2. Схема расположения биопротеза в митральной позиции. Макропрепарат эксплантированного по причине дисфункции биопротеза (вид с приточной и выводной сторон): А – антериальная, Р – постериальная, М – медиальная створки. Стрелки указывают паннус. С приточной стороны пунктиром отмечена фиброзная ткань, сформированная на поверхности створки

Fig. 2. Bioprosthesis in the mitral position. A macro specimen made from the explanted failed bioprosthesis (view from inflow and outflow portions): A – anterior leaflet, P – posterior leaflet, M – medial leaflets. Pannus is indicated with arrows. Fibrous tissue extended to the leaflet is indicated with a dotted line from the inflow portion

с приточной стороны. В свою очередь, с выводной стороны паннус был более массивный по толщине, но локализован только по основанию створок. Также отмечено незначительное зарастание фиброзной тканью створок по верхушкам стоек каркаса. Для всех створок наблюдали утолщение с потерей эластичности.

По расположению биопротеза относительно анатомии естественного митрального клапана было принято следующее обозначение створок биопротеза: А – антериальная, Р – постериальная, М – медиальная (рис. 2).

Между тремя створками были отмечены различия по степени кальцификации. Более массивную кальцификацию, занимающую практически всю площадь, наблюдали для постериальной створки, в которой свободными от кальцификатов были только основание и свободный край до зоны кооптации, исключая комиссуральную зону. Медиальная створка была кальцинирована в комиссуральной зоне, смежной с постериальной створкой. При этом кальцификат занимал площадь от комиссуральной зоны до купола, свободный край был без признаков кальцификации. В антериальной створке отмечены небольшие кальцификаты, расположенные в комиссуральных зонах и в куполе со смещением в сторону основания.

### Микрокомпьютерная томография

Томограмма среза, проходящего через центр медиальной створки (М-срез) (рис. 3), продемонстри-

ровала несимметричность свободного края створки, и как следствие, нарушение геометрии зоны кооптации. Высота зоны кооптации медиальной створки составила 2,14 мм, для постериальной и антериальной створок – 3,42 и 3,12 мм соответственно. Для постериальной створки был отмечен наименьший радиус кривизны – 22,0 мм и угол провисания – 22,7°. Аналогичные показатели для медиальной и антериальной створок составили 6,15 мм, 30,9° и 7,20 мм, 26,0° соответственно.

Постерио-антериальная стойка проволочного каркаса в большей степени отклонялась от исходного значения (84°). Угол наклона для данной стойки составил 73,4°. Для медиально-антериальной и постерио-медиальной стоек угол наклона составил 80,0° и 79,7° соответственно. Диаметр каркаса во всех трех срезах незначительно отклонялся от исходного 30,48 мм: 30,68 (М-срез), 30,22 мм (А-срез) и 28,96 (Р-срез) (рис. 3).

По результатам микро-КТ, кальцификации в большей степени была подвержена постериальная створка, медиальная створка была кальцинирована преимущественно со стороны постерио-медиальной стойки. Объемный рендеринг позволил наглядно визуализировать кальцинаты в области стоек каркаса (рис. 4).

Согласно полученной гистограмме градаций серого, было выделено два основных пика в диапазоне 800–3700 для биоматериала и полипропиленового кар-

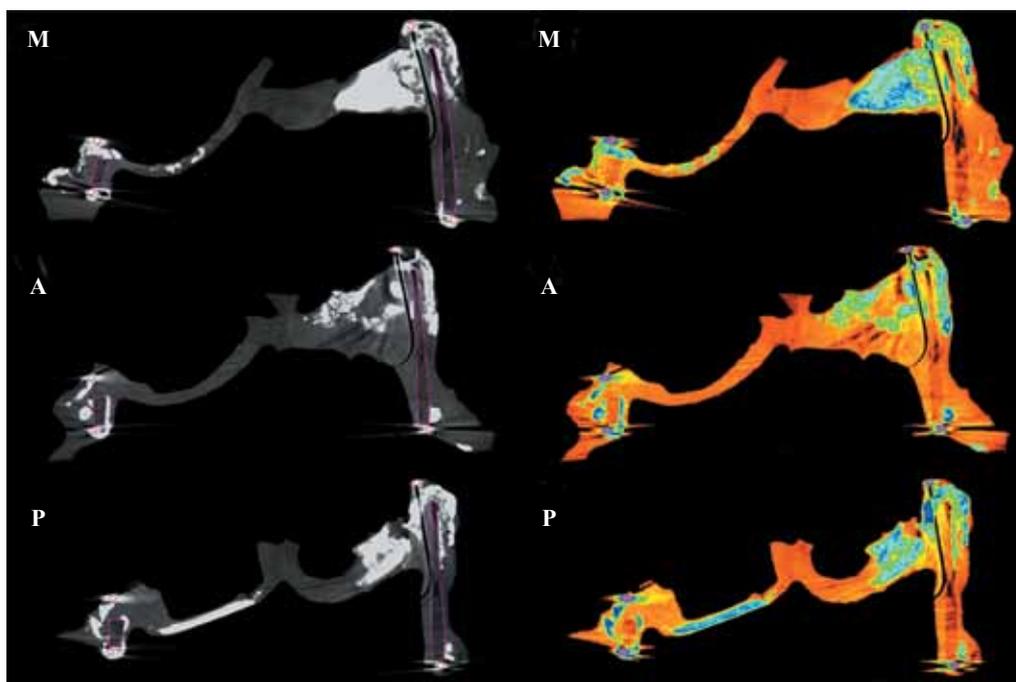


Рис. 3. Томограммы, соответствующие гистологическим срезам и принятому обозначению створок (на ч/б снимках красной линией показан контур проволочного нитинолового каркаса, фиолетовой – контур полипропиленового каркаса)

Fig. 3. Micro-CT images, corresponding to histological sections and accepted designation of the heart valve leaflets (black and white images: red line marks the nitinol frame, purple line marks the polypropylene frame)

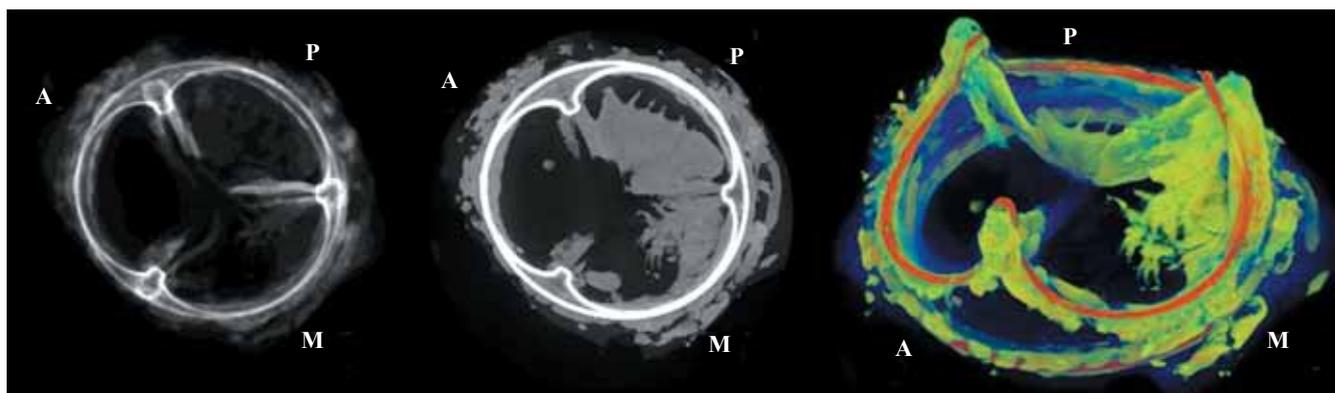


Рис. 4. Двумерная усредненная проекция, 2D-проекция максимальной интенсивности и 3D-псевдо-цветной объемный рендеринг

Fig. 4. Two-dimensional average image, 2D maximum intensity projection and 3D pseudo-color volumetric rendering

каса, 3700–10 000 для кальциатов, 10 000–65 535 для проволочного каркаса. В соответствии с данными диапазонами было выполнено сегментирование. Общая площадь поверхности сетки кальциатов составила 4640 мм<sup>2</sup>. По результатам измерения объемов сегментированных тел были получены следующие значения: совокупный объем кальциатов 1499,68 мм<sup>3</sup>, проволочного каркаса 67,76 мм<sup>3</sup>, биоматериала (за вычетом полипропиленового каркаса) 4918,5 мм<sup>3</sup>. Таким образом, соотношение кальций / биологическая ткань составило 0,305.

### Гистологическое исследование и сканирующая электронная микроскопия

В центральной части постериальной и медиальной створок выявлены массивные кальцификаты протяженностью до 8,5 и 5 мм соответственно, локализованные в куполе створок. Толщина кальцификатов варьировала от 0,3 до 0,68 мм. В основании медиальной створки (в участке, примыкающем к каркасу) отмечена кальцификация, не имеющая локализационной связи с кальцинатом купола створки.

Максимальная толщина кальцинированных участков постериальной и медиальной створок достигала 1,01 и 1,46 мм соответственно, что превысило исходную толщину створки в 1,2 и 1,9 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). На поверхности медиальной створки со стороны приточного отдела наряду с остатками перикарда отмечена фиброзная ткань толщиной 0,2 мм, расположенная монолитным слоем от основания створки вдоль всего кальцификата. В свободном крае постериальной створки не выявлено признаков кальцификации, однако толщина данного участка была увеличена относительно исходной в 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) и составила 2,64 мм.

В основании и на границе с кальцификатом постериальной и медиальной створок, а также в свободном

крае постериальной створки выявлены дегенеративные изменения биоматериала, такие как разрыхление и фрагментация коллагеновых и эластических волокон. На данных участках отмечено присутствие клеток крови: эритроцитов, нейтрофилов, единичных эозинофилов (рис. 5). При этом признаков гемолиза, активного фагоцитоза и воспаления на данных участках не выявлено. Наличие в ткани клеток крови также отмечено в поверхностных слоях ткани с приточной поверхности всех створок биопротеза. В зонах скопления клеток, как с поверхности, так и в толще ткани, признаков начала процесса кальцификации не обнаружено.

Единичные клетки фибробластического типа выявлены в поверхностных слоях створок, их более массовое присутствие отмечено в паннусах: ближе к поверхности данные клетки по фенотипу можно отнести к фибробластам, в более глубоких слоях, ближе к ткани биопротеза, – к фиброцитам. На поверхности створок местами отмечена эндотелиальная выстилка.

Антериальная створка в центральной части также не имела признаков кальцификации, при этом толщина створки была увеличена относительно исходной в области свободного края в 1,96 и купола в 1,25 раза ( $p < 0,05$ ), составив 1,51 и 0,96 мм соответственно. В основании створки достоверного увеличения толщины не наблюдали. Толщина паннуса в основании створки со стороны выводного отдела составила 0,91 мм. Утолщение створки было без признаков кальцификации и разрыхления, напротив, на данных участках отмечено уплотнение структур биологического материала с признаками гомогенизации. В данных участках получена положительная окраска по Граму, а методом сканирующей электронной микроскопии выявлено наличие объектов, по форме и размерам (от 0,5 до 1,5 мкм) напоминающих стафилококки (рис. 6). Активной клеточной реакции вблизи бактериальной контаминации не выявлено.

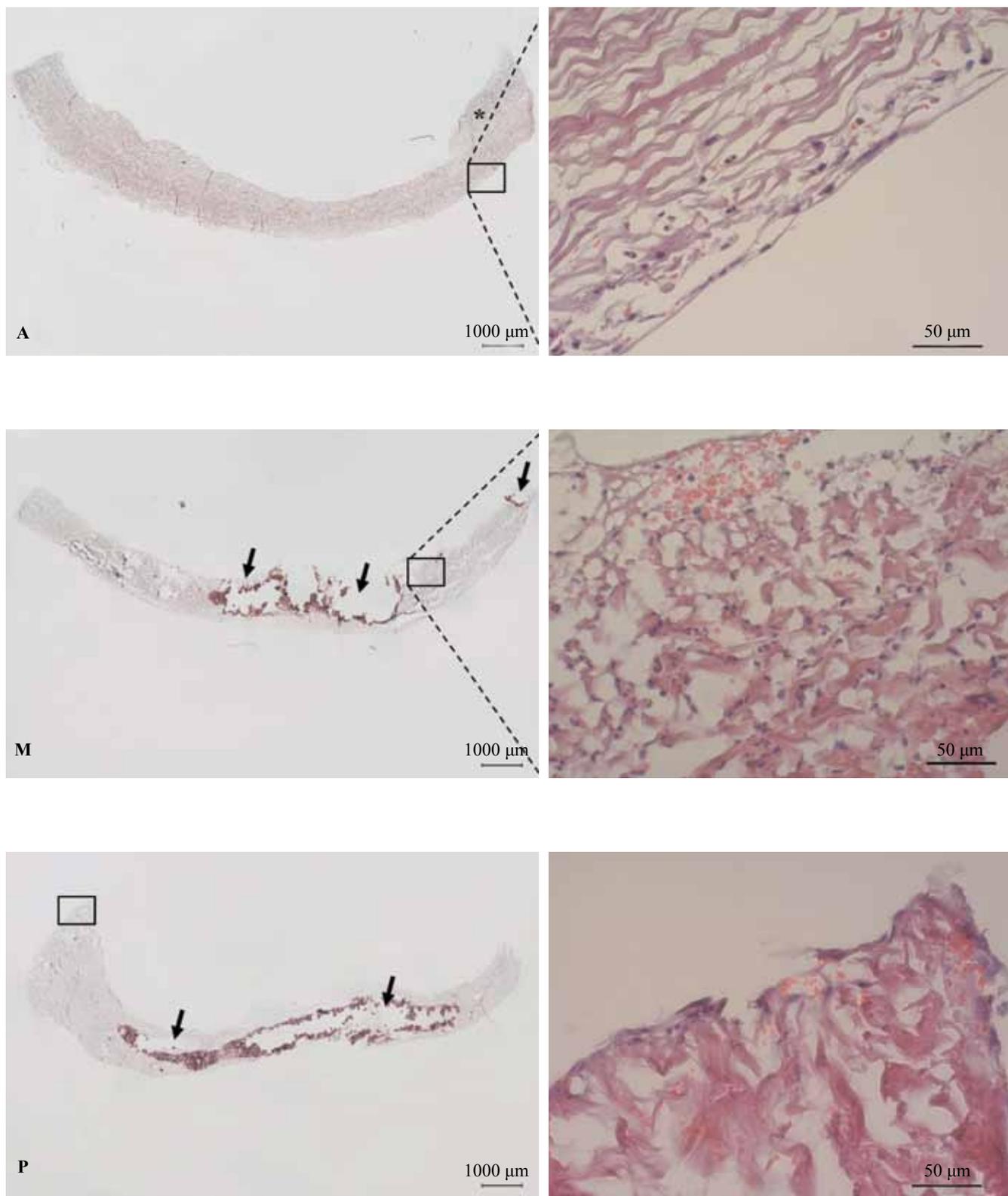


Рис. 5. Криостатные срезы центральной части створок эксплантированного биопротеза. Слева представлены препараты створок от свободного края (слева) до основания (справа), окраска ализариновым красным С,  $\times 50$ . А – антериальная створка, в основании створки паннус (\*); М – медиальная створка; Р – постериальная створка. Кальцификат бурого цвета, указан стрелками. Справа препараты с присутствием клеток крови и фибробластоподобных клеток, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Fig. 5. Cryostat sections of bioprosthetic leaflet central part. The left image – the leaflet sections from the free edge (on the left) to the base (on the right), alizarin red S staining,  $\times 50$ . А – anterior leaflet with pannus in its base (\*); М – medial leaflet; Р – posterior leaflet. Arrows indicate dark brown calcific deposits. Blood cells and fibroblast-like cells within the leaflet tissue are presented on the right, hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$

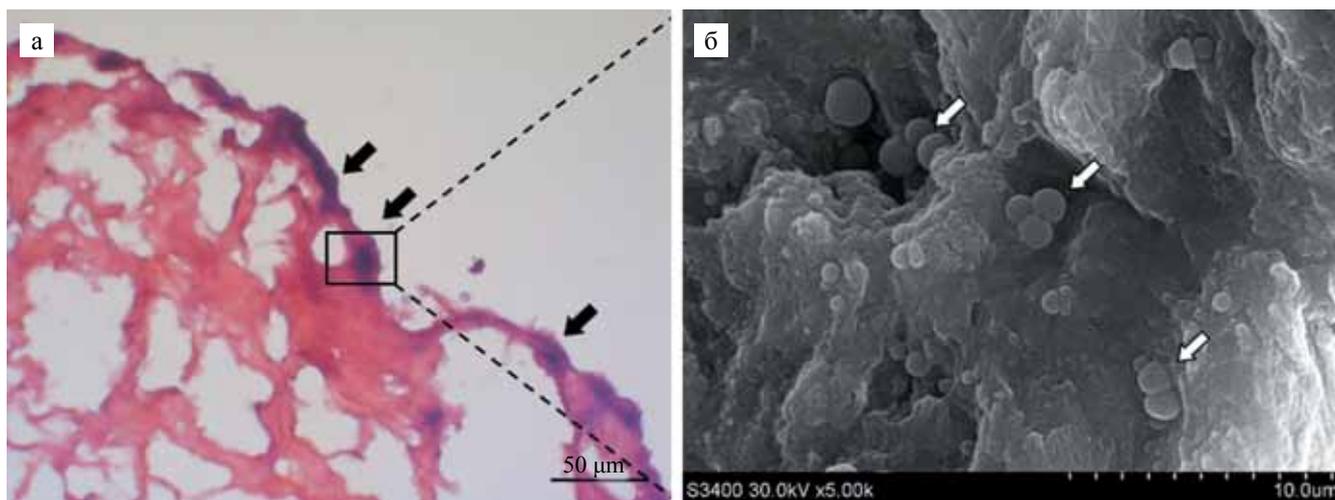


Рис. 6. Антериальная створка: а – криостатный срез с окраской по Граму; в поверхностном слое отмечены колонии бактерий;  $\times 400$ ; б – сканирующая электронная микроскопия участка створки, эквивалентного участку с положительной окраской на бактерии; стрелками указаны бактерии

Fig. 6. Anterior leaflet: а – a gram-stained cryostat section; colonies of bacteria are found in the outer surface layer;  $\times 400$ ; б – SEM images of the leaflet section corresponding to the gram stain positive section; arrows indicate bacteria

## ОБСУЖДЕНИЕ

Операция по замене естественного клапана сердца биопротезом запускает естественную реакцию организма с образованием соединительной ткани по типу рубца на месте иссеченного клапана [7]. Образование соединительно-тканной капсулы является типичной защитной реакцией организма на внедрение инородного тела [8], однако разрастание соединительной ткани (паннуса) зачастую приводит к нежелательным последствиям как для механических [9], так и биологических протезов клапанов сердца [3, 10, 11]. В составе паннуса определяют коллагеновые волокна, фибронектин и клетки фибробластического типа [10, 11]. Коллагеновые волокна формируют жесткую структуру за счет плотности расположения и отсутствия необходимой извитости. При этом объемное образование паннуса со стороны выводного отдела уменьшает площадь эффективного отверстия клапана, а фиброзная ткань, образованная на поверхности створок, придает дополнительную жесткость створчатому аппарату, снижая его подвижность [3], приводя к перераспределению напряжения на створчатом аппарате. Данные изменения закономерно приводят к повышению давления закрытия (гемодинамическому стрессу) и увеличению градиента давления на клапане [11]. Кроме того, вследствие значительной асимметричной деформации стоек каркаса с изменением угла наклона и растяжением биологической ткани под действием интенсивной циклической нагрузки в процессе функционирования в организме пациента в створках биопротеза происходит перераспределение напряжения. При этом циклическое

напряжение неизбежно приводит к усталости биоматериала, которая локализована в куполе и комиссуральной зоне створок [12]. По данным настоящего исследования, основная масса кальцификатов была расположена именно в зонах, более подверженных усталости.

Результаты микро-КТ позволяют предположить наличие взаимосвязи напряженно-деформированного состояния узлов конструкции биопротеза и степени кальцификации. Постериальная створка с наименьшим радиусом кривизны и углом провисания находилась в наиболее напряженном состоянии, при этом ее кальцификация была наиболее выражена. Полученные результаты согласуются с литературными данными, предполагающими первостепенное влияние напряжения материала на скорость кальцификации [4, 13].

Присутствие в створках как массивных, так и обособленных более мелких кальцификатов может являться свидетельством того, что формирование более крупного конгломерата происходит за счет роста и объединения нескольких мелких, образованных независимо друг от друга [4, 14]. При этом рост кальцификата сопровождается разрушением и замещением органической составляющей матрикса на кристаллы фосфата кальция [14], что, в свою очередь, приводит к повышению жесткости и хрупкости кальцинированной ткани, и как следствие, к повышению напряжения в прилегающих к ним участках биоматериала. Наличие остатков перикарда вокруг сформированного крупного кальцификата характеризует данную кальцификацию как внутреннюю, когда центры нуклеации фосфата кальция расположены в

толще материала [13, 14]. В то же время значительное увеличение толщины створок в кальцинированных участках дает основание полагать, что кристаллы фосфата кальция растут с большей скоростью, чем происходит процесс замещения биологической ткани.

Стоит отметить, что увеличение толщины створчатого аппарата является как следствием разрастания кальцификатов, так и результатом дегенеративных изменений биоматериала, таких как разрыхление и фрагментация коллагеновых волокон без признаков кальцификации, которые также вносят свой вклад в дисфункцию биопротеза. Разрыхление и фрагментация коллагеновых волокон в большей степени отмечены в основании створок, вблизи крупных кальцификатов и в свободном крае в случае наличия в створке массивного кальцификата, что, безусловно, является закономерным явлением, связанным с повышением жесткости материала в области кальцификата, приводящим к повышению напряжения в прилегающих тканях.

Учитывая факт присутствия клеток крови только в участках ткани с разрыхлением, можно предположить, что они попадают в ткань в процессе диффузии. Несмотря на достаточное количество работ, рассматривающих клеточно-опосредованную теорию кальцификации [6], в настоящем исследовании взаимосвязь клеток реципиента с процессами кальцификации не выявлена. Отсутствие кальцификатов в местах скопления клеток, а также отсутствие клеток вблизи мелких кальцификатов ставит под сомнение первостепенную роль клеток реципиента в процессе кальцификации. Аналогичные результаты были получены Honge et al. (2011) [15]. Таким образом, присутствие в ткани биопротеза клеток можно рассматривать как проблему дегенеративных изменений биоматериала без кальцификации.

В настоящем исследовании не установлена взаимосвязь бактерий с процессами кальцификации – на участках створок с бактериями кальцификации не выявлено, однако не вызывает сомнений вклад бактериальной контаминации в дегенеративные изменения биоматериала, приводя к его утолщению и повышению жесткости. В литературе встречаются работы, показывающие наличие инфекционного эндокардита без общепринятых признаков, таких как лихорадка, положительные посевы крови, наличие вегетаций, клеточная реакция в пораженных тканях [5]. Можно предположить, что отсутствие клеточной реакции на участке с бактериальной контаминацией, а также наличие гомогенных структур на данных участках является следствием перехода микроорганизмов в метаболически не активное состояние за счет привлечения фибрина, защищающего их от эрадикации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования можно предположить, что первичная тканевая несостоятельность, кальцификация, бактериальная контаминация, панныс вносят независимый вклад в процесс формирования дисфункции биопротезов клапанов сердца и могут присутствовать в структуре биопротеза одновременно, независимо друг от друга.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016: 208. *Bokerija LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery – 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M.: NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2016: 208. [In Russ].*
2. Овчаренко ЕА, Клышников КЮ, Саврасов ГВ, Глушкова ТВ, Барбараш ЛС. Исследование гидродинамической функции малоинвазивного биопротеза клапана аорты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5 (2): 39–45. *Ovcharenko EA, Klyshnikov KYu, Savrasov GV, Glushkova TV, Barbarash LS. Investigation of the hydrodynamic function of a minimally invasive aortic valve bioprosthesis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016; 5 (2): 39–45. [In Russ].
3. Butany JW, Kesarwani R, Yau TM, Singh G, Thangaroopan M, Nair V et al. The role of pannus in the longevity of an Ionescu-Shiley pericardial bioprosthesis. *J Card Surg.* 2006; 21 (5): 505–507. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00286.x.
4. Halevi R, Hamdan A, Marom G, Mega M, Raanani E, Haj-Ali R. Progressive aortic valve calcification: Three-dimensional visualization and biomechanical analysis. *Journal of Biomechanics.* 2015; 48 (3):489–497. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004.
5. Lepidi H, Casalta JP, Gouriet F, Collart F, Habib G, Raoult D. Infective endocarditis incidentally discovered by pathological examination. *J Clin Pathol.* 2008; 612: 233–234. doi: 10.1136/jcp.2006.043836.
6. Мухамадияров РА, Рутковская НВ, Сидорова ОД, Барбараш ЛС. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник ПAMH.* 2015; 20 (6): 662–668. *Muhamadijarov R.A., Rutkovskaja N.V., Sidorova O.D., Barbarash L.S. Study of the cellular composition of calcified heart valve bioprostheses. Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2015; 20 (6): 662–668. [In Russ].
7. Mazzarella G, Bianco A, Lucariello A, Savarese L, Fiumarella A, Cerasuolo F et al. Cardiovascular prosthetic surgery: an analysis of cellular and molecular patterns underlying valve implantation failure. *In Vivo.* 2012; 26 (2): 271–275.

8. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research*. 2001; 31: 81–110. doi: org/10.1146/annurev.matsci.31.1.81.
9. Karakoyun SL, Gu Rsoy OM, Kalçık M., Coban Kökten S, Ozkan M. Alternative causes of bioreaction to prosthetic heart valves: three cases with pannus formation. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014; 42 (1): 64–67. doi: 10.5543/tkda.2014.22737.
10. Oda T, Kato S, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S. Pannus overgrowth after mitral valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *J Artif Organs*. 2009; 12 (1): 55–57. doi: 10.1007/s10047-008-0445-0.
11. Miura T, Hazama S, Iwasaki K, Izumi K, Matsukuma S, Eishi K. A rapid structural degeneration of a porcine mitral valve. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93 (5): e113–114. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.022.
12. Martin C, Sun W. Fatigue damage of collagenous tissues: experiment, modeling and simulation studies. *J Long Term Eff Med Implants*. 2015; 25 (1–2): 55–73.
13. Pettenazzo E, Deiwick M, Thiene G, Molin G, Glasma-cher B, Martignago F et al. Dynamic *in vitro* calcification of bioprosthetic porcine valves evidence of apatite crystallization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001; 121 (3): 500–509. doi: 10.1067/mtc.2001.112464.
14. Пухов ДЭ, Васильев СВ, Зотов АС, Ильин МВ, Рудый АС. Микроморфология, состав, особенности локализации минеральных отложений створок аортальных клапанов по данным сканирующей электронной микроскопии и рентгенодифракционного анализа. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2014; 9 (1): 23–30. Puhov DJe, Vasil'ev SV, Zotov AS, Il'in MV, Rudyu AS. Micromorphology, composition, features of localization of mineral deposits of leaflets of aortic heart valves according to scanning electron microscopy and X-ray diffraction analysis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2014; 9 (1): 23–30. [in Russ].
15. Honge JL, Funder JA, Pedersen TB, Kronborg MB, Hasenkam JM. Degenerative processes in bioprosthetic mitral valves in juvenile pigs. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 6: 72. doi: 10.1186/1749-8090-6-72.

Статья поступила в редакцию 26.11.2018 г.  
The article was submitted to the journal on 26.11.2018

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-84-91

## РАЗРАБОТКА ТЕХНИКИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ 3D-КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ОПЫТЕ НА ЖИВОТНЫХ

С.А. Борзенко<sup>1, 3</sup>, Е.И. Хаценко<sup>1</sup>, Д.С. Островский<sup>1, 4</sup>, М.Х. Хубецова<sup>1</sup>,  
А.В. Шацких<sup>1</sup>, И.Г. Трифаненкова<sup>2</sup>, М.А. Плехотный<sup>2</sup>,  
Е.В. Ерохина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калужский филиал, Калуга, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация

**Цель исследования.** Разработка техники трансплантации 3D-клеточных сфероидов ретинального пигментного эпителия (РПЭ) на глазах экспериментальных животных (кролики). **Материалы и методы.** 3D-сфероиды РПЭ для последующей трансплантации создавали с использованием агарозных планшетов (3D Petri Dishes, Microtissue, США). Фенотип полученных клеточных культур исследовали с помощью иммуноцитохимического анализа (лазерный сканирующий конфокальный микроскоп «Fluo View FV10i», Olympus, Япония). Всем экспериментальным животным (кролики породы шиншилла, n = 10) выполняли витрэктомию – 2500 резов в минуту, вакуум 600 мм рт. ст. (Alcon, Accurus, США), ретиноматию и субретинально вводили сфероиды РПЭ (MicroDose injection kit 1 ml, Med One, США). Методы послеоперационного контроля: ультразвуковое В-сканирование глаза (Ultrasonic UD-6000, Tomey, Япония) и оптическая когерентная томография – ОКТ (Askin Spectralis, Heidelberg engineering, Германия). Глазные яблоки энуклеировали на 7, 10, 14, 20-е сутки для последующего гистологического исследования. **Результаты.** Иммуноцитохимическое окрашивание выявило сохранение фенотипа РПЭ в форме 3D-сфероидов. В послеоперационном периоде у всех экспериментальных животных по данным ультразвукового В-сканирования и ОКТ отмечалась схожая клиническая картина: отек и плоская отслойка сетчатки в зоне оперативного вмешательства. По мере наблюдения сетчатка прилегала и отек сетчатки уменьшался. Также, по данным ОКТ, субретинально обнаруживались округлые конгломераты диаметром от 60 до 80 мкм – предположительно 3D-сфероиды РПЭ. По данным гистологического исследования отмечалась адгезия сфероидов РПЭ к сосудистой оболочке с последующим распластыванием и образованием нового клеточного слоя по мере увеличения сроков наблюдения. **Заключение.** Предложенная технология культивирования кроличьего РПЭ с последующим конструированием 3D-сфероидов позволяет сохранить эпителиальный фенотип клеток. Разработанная хирургическая техника трансплантации РПЭ является приемлемой и может использоваться для дальнейших экспериментальных исследований с целью внедрения в клиническую практику.

*Ключевые слова:* ретинальный пигментный эпителий, 3D-сфероиды, возрастная макулярная дегенерация.

**Для корреспонденции:** Хаценко Евгений Игоревич. Адрес: 117452, Москва, Балаклавский проспект, 16, кв. 502. Тел. (916) 101-75-72. E-mail: e.hacenko@mail.ru

**For correspondence:** Khatsenko Evgeny Igorevich. Address: 16/502, Balaklavsky avenue, Moscow, 117452, Russian Federation. Tel. (916) 101-75-72. E-mail: e.hacenko@mail.ru

# THE DEVELOPMENT OF TRANSPLANTATION TECHNIQUE OF 3D SPHEROIDS RETINAL PIGMENT EPITHELIUM IN THE EXPERIMENT ON ANIMALS

S.A. Borzenok<sup>1, 3</sup>, E.I. Khatsenko<sup>1</sup>, D.S. Ostrovskiy<sup>1, 4</sup>, M.K. Khubetsova<sup>1</sup>, A.V. Shatskikh<sup>1</sup>, I.G. Trifanenkova<sup>2</sup>, M.A. Plakhotnyi<sup>2</sup>, E.V. Erokhina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.N. Fedorov NMRC «MNTK «Eye Microsurgery», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> S.N. Fedorov NMRC «MNTK «Eye Microsurgery», the Kaluga Branch, Kaluga, Russian Federation

<sup>3</sup> FSBEI HE «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» MOH, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> The Institute of General pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

**Aim.** This research is aimed to devise the technique for transplantation of 3D spheroids retinal pigment epithelium (RPE) in the experimental animal's eyes (rabbits). **Materials and methods.** 3D spheroids of RPE for subsequent transplantation were created using agarose tablets (3D Petri Dishes, Microtissue, USA). The phenotype of the obtained cell cultures was studied by immunocytochemical tests (laser scanning confocal microscope "Fluo View FV10i", Olympus, Japan). Vitrectomy – 2500 cuts per minute, vacuum 600 mm Hg (Alcon, Accurus, USA) was performed on all rabbits (n = 10). Then, we made retinotomy and injected spheroids in subretinal space (MicroDose injection kit 1 ml, Med One, USA). The following methods of control: ultrasound B-scan (Ultrasonic UD-6000, Tomey, Japan) and optical coherence tomography (OCT), (Askin Spectralis, Heidelberg engineering, Germany). Eyes were enucleated for histological examination on 7, 10, 14 and 20 days. **Results.** Immunocytochemical tests revealed preservation of the RPE epithelial phenotype in 3D spheroids. Clinical map was similar in all experimental animals – during the first 7 days after surgery we saw cystic edema and flat retinal detachment in the surgery area. As we observed, the retina was adjoining and retinal edema was decreasing. Also, on day 3, 7 and 10 on OCT we saw subretinal round conglomerates with a diameter of 60 to 80 μm – presumably RPE 3D spheroids. According to histological findings, there was observed adhesion of the RPE spheroids to the choroid with subsequent spreading and formation of new cell layer with the increase of observation periods. **Conclusion.** The proposed technology of cultivation of rabbit RPE with subsequent construction of 3D spheroids allows to preserve the epithelial phenotype of cells. The developed surgical technique of RPE transplantation is acceptable and can be used for further experimental studies to be implemented in clinical practice.

*Key words:* retinal pigment epithelium, 3D spheroid, age-related macular degeneration.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее тяжелых и социально значимых заболеваний, связанных с нарушением работы ретиального пигментного эпителия (РПЭ), является возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое прогрессирующее дистрофическое заболевание центральной зоны сетчатки, приводящее к постепенному и необратимому снижению зрения [17].

ВМД является третьим заболеванием в мире (после катаракты и глаукомы), приводящим к слепоте (по данным ВОЗ), встречается у 20% людей старше 50 лет, а частота распространения в Российской Федерации составляет 15 случаев на 1000 человек. Триггерными факторами являются курение, злоупотребление алкоголем, чрезмерное пребывание на солнце, ожирение, гипертоническая болезнь, авитаминозы, этнические особенности и др. [4].

Традиционными методиками лечения ВМД являются:

1) метаболическая терапия биодобавками и поливитаминами комплексами – может быть эффектив-

на на начальных стадиях заболевания и в целях его профилактики [1];

2) интравитреальное введение anti-VEGF препаратов – эффективно подавляет процессы неангиогенеза, однако данный вид лечения требует неоднократных инъекций, является дорогостоящим, при далеко зашедших стадиях заболевания не приводит к значимому улучшению зрения, и при этом не исключается риск рецидива неоваскуляризации [13];

3) фотодинамическая терапия и хирургическое иссечение субретинальных фиброваскулярных мембран (СНМ) – данные методики также не приводят к существенному улучшению зрения и больше направлены на сохранение остаточных зрительных функций [2, 16].

Новым перспективным методом лечения ВМД является трансплантация РПЭ в форме суспензии клеток [7] или клеточного монослоя на мембране Бруха [10] через трансцилиарный [8] или транссклеральный доступы [11].

По нашему мнению, более современной формой трансплантата РПЭ является многоклеточный сфероид – это форма 3D-клеточной культуры, в которой клетки приближены к условиям нативной ткани.

3D-сфероиды РПЭ могут иметь диаметр от 50 до 700 мкм, на плоской поверхности проявляют адгезию и спрединг (распластывание с образованием клеточного слоя), что позволяет снизить вероятность их диссеминации.

Также в сфероидах наблюдается разделение клеток по слоям – поверхностные клетки проявляют эпителиальный фенотип, а центральные – мезенхимальный, что позволяет снизить риск эпителиально-мезенхимального перехода [3].

Однако трансплантация РПЭ в форме 3D-сфероидов требует проведения доклинических исследований, в офтальмологии традиционно проводимых на кроликах.

В доступной литературе отсутствуют работы, описывающие технику культивирования кроличьего РПЭ для создания 3D-сфероидов и методику их трансплантации.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка техники трансплантации 3D-сфероидов РПЭ на глазах экспериментальных животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 1. Этап исследований *in vitro*

Все исследования *in vitro* проводились на базе Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем головной организации МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова.

После энуклеации глазных яблок ( $n = 4$ ) у кроликов породы шиншилла выделяли хориоидально-пигментный комплекс, укладывали в чашку Петри и заливали 5 мл питательной среды. Состав питательной среды: DMEM/F12 – 88% (Sigma, США); ЭТС (HyClone, США) – 10%; Глутамакс (Gibco, США) – 1%; раствор антибиотиков – пенициллин, стрептомицин, амфоцетрин В (Sigma, США) – 1%. Культивирование осуществлялось при стандартных условиях – 5%  $CO_2$ ,  $t = 37$  °С. Смена питательной среды проводилась каждые 3 дня. По достижении полной конfluenceности клетки РПЭ переносились в агарозные планшеты в расчете 1000 клеток на 1 сфероид.

Для иммуноцитохимического исследования полученные 3D-культуры сфероидов изучали на 3, 7 и 11-е сутки сфероидогенеза (лазерный сканирующий конфокальный микроскоп «Fluo View FV10i», Olympus, Япония). Оценивали экспрессию характерных эпителиальных маркеров (Alexa Fluor, Великобритания), таких как RPE-65 (высокоспецифичный маркер пигментного эпителия), ZO-1 (белок запи-

рающих межклеточных контактов), цитокератин 8, 18 (белки промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток), а также мезенхимального маркера виментина. Для идентификации указанных маркеров использовали вторичные антитела AlexaFluor 488, 594 (Abcam, Великобритания).

### 2. Этап исследований *in vivo*

II этап исследования проводился на базе Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова и включал в себя трансплантацию полученных клеточных культур 10 кроликам породы шиншилла (10 глаз). Клеточные трансплантаты перевозились в условиях гипотермии (+4 °С).

Перед операцией всем экспериментальным животным промывали конъюнктивальную полость раствором антисептика (Пиклоксидин 0,05%). Всем кроликам в качестве анестезии выполняли общий наркоз (1% раствор Гексенала внутримышечно, 0,5 мл на 1 кг веса животного). Общее обезболивание дополняли 3-кратной инстилляцией анестетика в конъюнктивальную полость (Проксиметакаин 0,5%). Под контролем операционного микроскопа «Opton» CFC-6 (Германия) проводили лимбальную перитомию, в 2 мм от лимба на 2, 8 и 10 часах устанавливали три порта 25Ga в проекции плоской части цилиарного тела для входа эндовитреального инструментария и инфузионной системы. Фиксировали инфузионную систему, вводили световод, витреотом, выполняли центральную хромовитректомию – 2500 резов в минуту, вакуум 600 мм рт. ст. (Alcon, Accurus, США). Далее острой канюлей 39 Ga делали ретиномическое отверстие на 2–3 мм выше места центральной зоны сетчатки. Устройство для введения клеточных трансплантатов представляет из себя шприц, подключаемый к аппарату для комбинированной хирургии (MicroDose injection kit 1 ml, Med One, США). При нажатии на педаль поршень шприца начинает ход, и сфероиды ( $n = 81$ ), находящиеся в жидкой среде (0,05 мл BSS+), доставляются субретинально. Операции заканчивались заменой жидкости на воздух и наложением швов на склеральные разрезы и конъюнктиву. Эндолазерная коагуляция сетчатки вокруг ретиномического отверстия не проводилась.

В послеоперационном периоде всем кроликам проводилась стандартная антибактериальная и противовоспалительная терапия в течение двух недель.

В качестве методов контроля экспериментальным животным в послеоперационном периоде проводили: ультразвуковое В-сканирование глаза – 1-е сутки (Ultrasonic UD-6000, Tomey, Япония) и оптическую когерентную томографию (ОКТ) – 3, 7, 10, 14, 20-е сутки (Askin Spectralis, Heidelberg engineering, Германия).

Животные выводились из эксперимента на 7, 10, 14 и 20-е сутки наблюдения путем воздушной эмбо-

лии. Глазные яблоки энуклеировались и фиксировались в 10% растворе формалина для последующего гистологического исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Этап исследований *in vitro*

Из трупных кроличьих глаз через 14 дней после начала культивирования было получено  $1,12 \times 10^6$  клеток РПЭ, из которых в последующем было сконструировано 1100 3D-сфероидов (рис. 1).

В ходе культивирования была отмечена постепенная компактизация полученных 3D-сфероидов, и к 7-м суткам наблюдалось образование гладких сфероидов, их диаметр в среднем составлял от 80 до 90 микрон. Дальнейшее культивирование не приводило к изменению размеров, что свидетельствовало о завершении процесса сфероидогенеза.

При проведении иммуноцитохимического окрашивания полученных 3D-культур отмечалось наличие ярко выраженной экспрессии характерного высокоспецифичного маркера пигментного эпителия сетчатки RPE-65, а также эпителиальных маркеров цитокератина 8,18 и ZO-1. При этом отмечалась стабильная экспрессия указанных маркеров на всем периоде культивирования (3, 7 и 11-е сутки). Кроме того, экспрессия мезенхимального маркера виментина была слабой, что свидетельствует о преимуществе 3D-культивирования эпителиальных клеток для со-

хранения их фенотипа. На рис. 2 и 3 представлены результаты иммуноцитохимического окрашивания 3D-сфероидов РПЭ.

В связи с необходимостью перевозки донорского материала была изучена жизнеспособность сфероидов после пребывания при температуре  $+4^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. Оценка жизнеспособности осуществлялась путем изучения адгезивных свойств

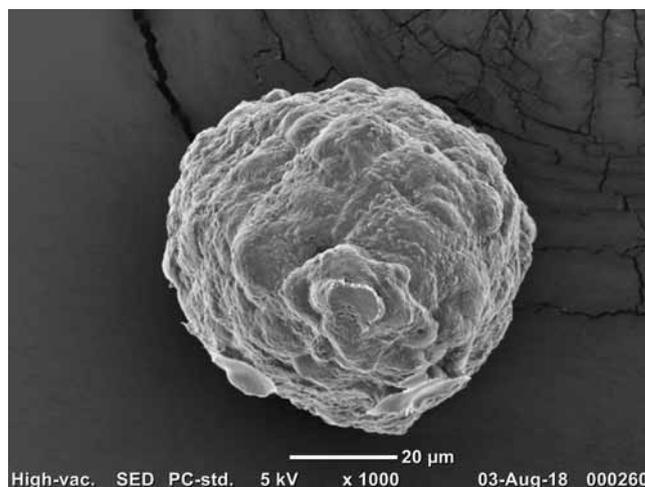


Рис. 1. 3D-сфероид РПЭ. Сканирующая электронная микроскопия.  $\times 1000$

Fig 1. 3D spheroid RPE. Scanning electronic microscopy.  $\times 1000$

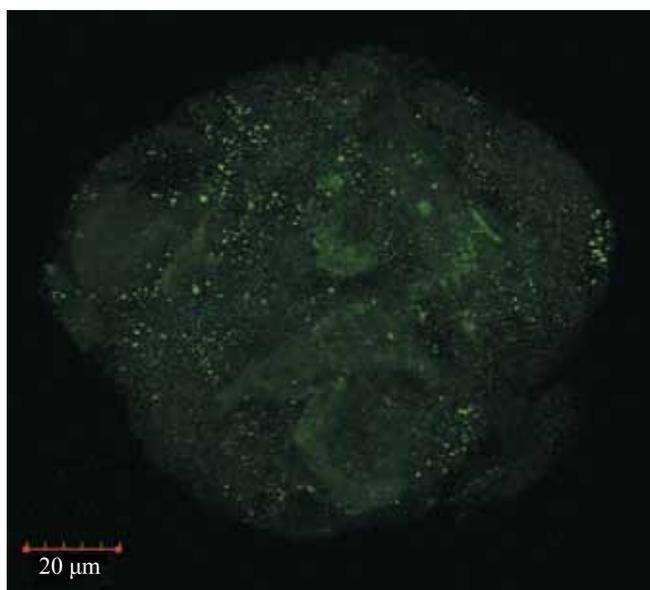


Рис. 2. Ярко выраженная экспрессия маркера RPE-6 (зеленый) полученными 3D-сфероидами, 11-е сутки культивирования (AlexaFluor 488)

Fig. 2. 3D spheroid PRE, 11 day of cultivation. High expression of RPE-65 (green) (AlexaFluor 488)

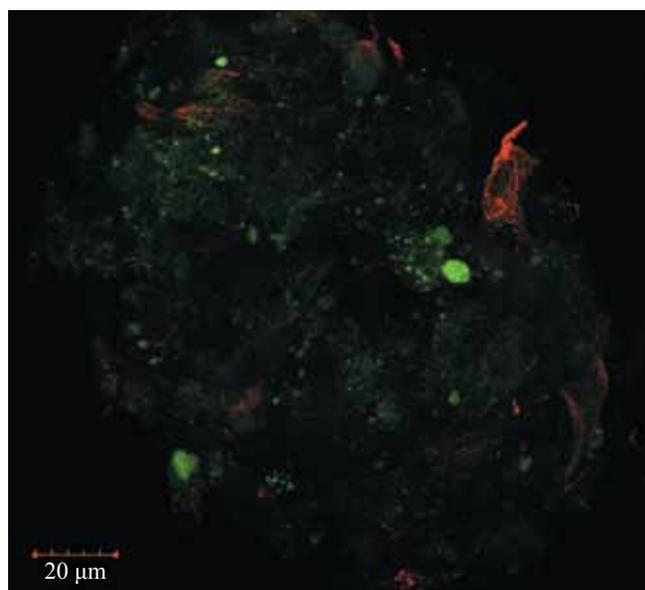


Рис. 3. 3D-сфероид РПЭ на 11-е сутки культивирования. Выраженная экспрессия эпителиального маркера Цитокератина 8,18 (зеленый) и слабая экспрессия мезенхимального маркера Виментина (красный) (AlexaFluor 594)

Fig. 3. 3D spheroid PRE, 11 day of cultivation. High expression of Cytokeratin 8,18 (green), (epithelial marker) and weak expression of Vimentin (red), (mesenchymal marker), (AlexaFluor 594)

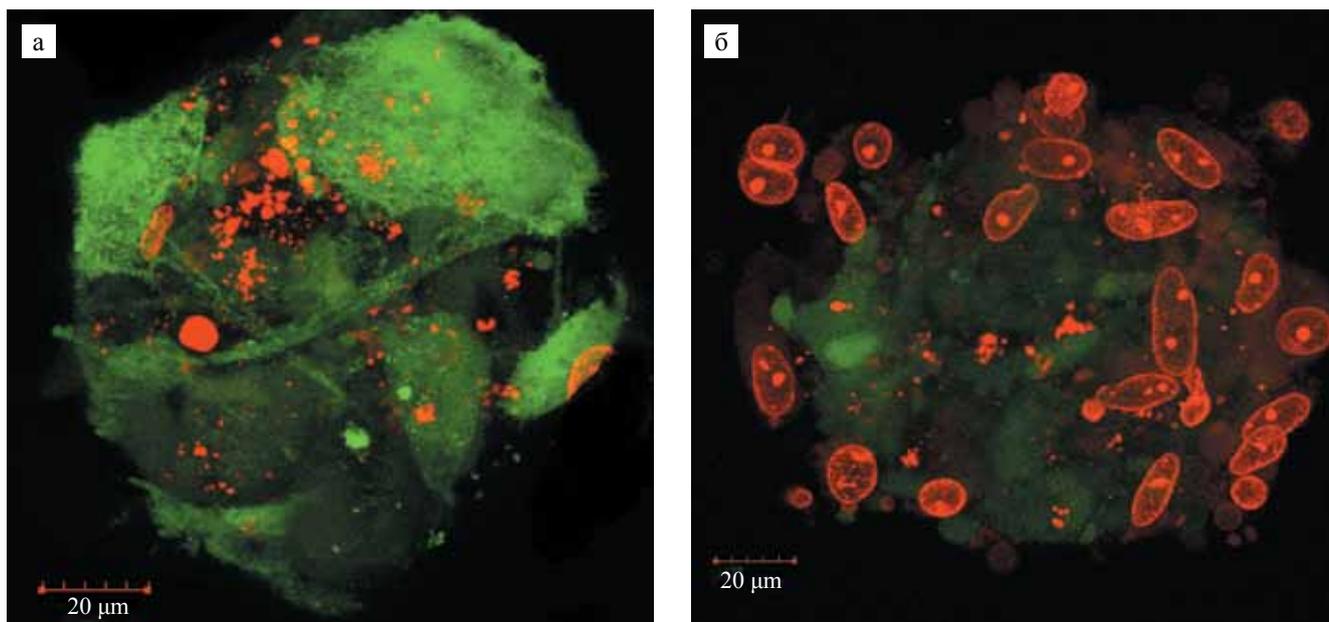


Рис. 4. 3D-сфероиды РПЭ после пребывания в условиях гипотермии (жизнеспособные клетки окрашены в зеленый цвет, нежизнеспособные клетки окрашены в красный цвет, окрашивание маркером «Live and Dead»): а – жизнеспособный 3D-сфероид РПЭ (7-е сутки культивирования); б – нежизнеспособный сфероид (11-е сутки культивирования)

Fig. 4. 3D spheroids of PRE after staying in hypothermia (viable cells are colored green, non-viable cells are colored red, staining with a marker «Live and Dead»): а – viable 3D spheroid (7 day of cultivation); б – unviable 3D spheroid (11 day of cultivation)

сфероидов и методом флюоресцентного окрашивания маркером «Live and Dead» (Abcam, Великобритания). Было выявлено сохранение жизнеспособности сфероидов вплоть до 7 суток наблюдения. Таким образом, нами были определены оптимальные сроки предтрансплантационного культивирования 3D-сфероидов РПЭ. На рис. 4 представлены 3D-сфероиды РПЭ после пребывания в условиях гипотермии.

## 2. Этап исследований *in vivo*

В первые сутки после оперативного вмешательства на всех прооперированных глазах клиническая картина была схожей: отмечалась инъекция глазного яблока в зоне проведения хирургического вмешательства, швы конъюнктивы были адаптированы, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага передней камеры прозрачная, радужка спокойна, выраженных помутнений хрусталика не наблюдалось. При проведении ультразвукового В-сканирования в 1-е сутки у 6 кроликов отмечалась плоская отслойка сетчатки в зоне оперативного вмешательства высотой до 1 мм, у 4 кроликов отмечалось прилегание оболочек, отслойка сетчатки не визуализировалась. Уровень воздуха составлял менее 1/2 объема витреальной полости.

ОКТ-картина морфологического состояния сетчатки была схожей у всех экспериментальных животных: в зоне оперативного вмешательства отмечался

кистозный отек и плоская отслойка сетчатки. Данные изменения отмечались в течение первых 7 суток после хирургии. По мере наблюдения сетчатка прилегала и отек сетчатки уменьшался. Также на 3, 7 и 10-е сутки субретинально обнаруживались округлые конгломераты диаметром от 60 до 80 мкм – предположительно 3D-сфероиды РПЭ. При проведении ОКТ на 14-е и 20-е сутки значимых изменений морфологического состояния сетчатки не наблюдалось. На рис. 5 и 6 представлены оптические когерентные

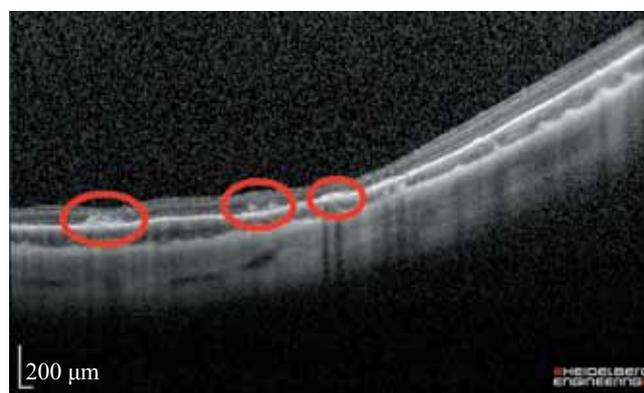


Рис. 5. ОКТ сетчатки кролика, 7-е сутки после трансплантации 3D-сфероидов РПЭ. Субретинально обнаруживаются округлые трансплантаты РПЭ

Fig. 5. OCT of retina, 7 day after 3D spheroids transplantation. Found rounded subretinal grafts of RPE

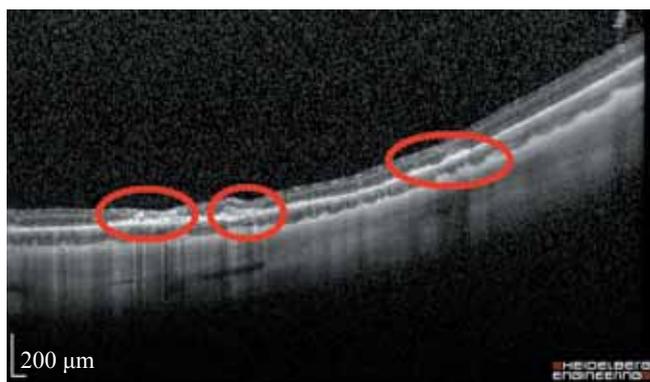


Рис. 6. ОКТ сетчатки кролика, 10-е сутки после трансплантации 3D-сфероидов РПЭ. Субретинально обнаруживаются трансплантаты РПЭ с тенденцией к расплыванию

Fig. 6. OCT of retina, 10 day after 3D spheroids transplantation. Subretinal RPE grafts are detected with a tendency to spread

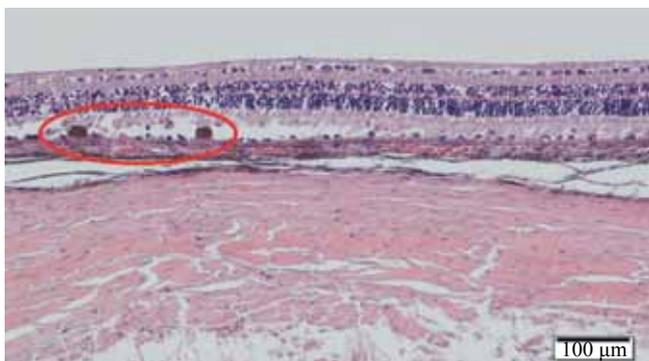


Рис. 7. Гистологический срез, окраска гематоксилин-эозином. 3-и сутки после трансплантации 3D-сфероидов РПЭ

Fig. 7. Histological section, colouring with hematoxylin-eosin. 3 day after transplantation 3D spheroids RPE

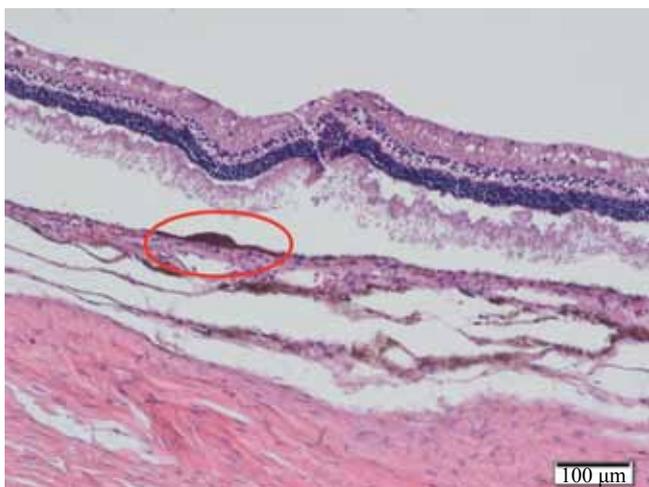


Рис. 8. Гистологический срез, окраска гематоксилин-эозином. 10-е сутки после трансплантации 3D-сфероидов РПЭ

Fig. 8. Histological section, colouring with hematoxylin-eosin. 10 day after transplantation 3D spheroids RPE

томограммы сетчатки кроликов после трансплантации 3D-сфероидов РПЭ на различных сроках наблюдения.

По данным гистологического исследования отмечалась адгезия сфероидов РПЭ к сосудистой оболочке с последующим расплыванием и образованием нового клеточного слоя по мере увеличения сроков наблюдения. На рис. 7 и 8 представлены гистологические срезы оболочек глазных яблок кроликов на различных сроках наблюдения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодня в мировой офтальмологической практике большинство трансплантаций РПЭ выполняются через трансклиарный доступ при помощи эндовитреального хирургического инструментария [5]. Это позволяет доставлять клеточные трансплантаты в необходимую зону под визуальным контролем (в отличие от трансклерального доступа).

В большинстве случаев используется донорский аллогенный РПЭ [12], так как для трансплантации аутологичного РПЭ необходимо индуцировать отслойку сетчатки и с периферических отделов выкроить участок сосудистой оболочки с пигментным эпителием [15]. Данный вид вмешательства является травматичным, и в послеоперационном периоде существует высокий риск таких осложнений, как отслойка сетчатки, гемофтальм, пролиферативная витреоретинопатия (ПВР), эпиретинальный фиброз (ЭРФ) [6]. Также после индукции отслойки сетчатки необходимо проведение тампонады витреальной полости силиконовым маслом, что подразумевает проведение второго этапа операции по поводу его удаления.

При проведении трансплантации аллогенного РПЭ клеточные трансплантаты можно условно разделить на 2 вида: суспензия клеток и лоскут хориоидея + РПЭ.

По данным литературы, при трансплантации суспензии клеток РПЭ большинство клеток диссеминируют в витреальную полость через ретиномическое отверстие и не замещают дефект в РПЭ реципиента вследствие неравномерного распределения по субретинальному пространству, а попадая в витреальную полость, могут вызывать развитие ПВР, ЭРФ и отслойку сетчатки. Также при трансплантации суспензии клеток РПЭ обнаруживалось преобладание клеток мезенхимального фенотипа, утративших полярность, что является следствием эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток РПЭ после их удаления с мембраны Бруха [9].

Для трансплантации лоскута хориоидея + РПЭ необходимо выполнять ретиномическое отверстие диаметром не менее 2 мм, уложить трансплан-

тат нужной стороной вверх, расправить и провести эндолазеркоагуляцию ретиномического отверстия. Данное вмешательство является более травматичным, требует дальнейших разработок нового инструментария для введения трансплантата, всегда существует риск укладки лоскута слоем РПЭ вниз, возможна травматизация лоскута. Не исключается и риск вышеперечисленных осложнений, и зачастую требуется введение силиконового масла [9].

Таким образом, основными требованиями, предъявляемыми к трансплантации РПЭ, являются: малоинвазивность, снижение риска диссеминации клеток в витреальную полость и по субретинальному пространству, отсутствие необходимости во введении силиконового масла (одноэтапная хирургия). Крайне актуальным критерием для клеточных трансплантатов является сохранение их эпителиального фенотипа, так как трансформация в мезенхимальные клетки является одной из ведущих причин развития пролиферативных процессов.

На предтрансплантационном этапе во время проведения иммуноцитохимических исследований нами было доказано, что 3D-сфероиды РПЭ сохраняют свой эпителиальный фенотип вплоть до 11-х суток культивирования.

В ходе проведения инструментальных методов исследования в послеоперационном периоде нами было показано, что осложнения (плоская локальная отслойка сетчатки, кистозный отек сетчатки), вызываемые предложенной в работе хирургической техникой, являются неопасными и обратимыми.

При офтальмоскопии и В-сканировании в послеоперационном периоде ни у одного кролика не было отмечено развитие ПВР, следовательно, сфероиды РПЭ после трансплантации быстро адгезируются к сосудистой оболочке и не диссеминируют в витреальную полость.

Ретиномическое отверстие, выполняемое канюлей калибра 39 Га, не требует проведения эндолазеркоагуляции сетчатки. Введения силиконового масла также не потребовалось ни в одном случае.

Предложенную хирургическую технику можно считать микроинвазивной и малотравматичной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная технология культивирования кроличьего РПЭ с последующим конструированием 3D-сфероидов позволяет сохранить эпителиальный фенотип клеток, что подтверждается данными иммуноцитохимических исследований. Разработанная хирургическая техника трансплантации РПЭ является приемлемой, что подтверждается данными оптической когерентной томографии и гистологическими исследованиями. Предложенная хирургическая техника субретинальной трансплантации 3D-сфероидов

РПЭ является перспективной для дальнейших экспериментальных исследований с целью внедрения в клиническую практику.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Балашова ЛМ. Витаминно-минеральные комплексы и здоровье глаз. *Клиническая офтальмология*. 2008; 9 (1): 41–45. Balashova LM. Vitaminno-mineral'nye komplekсы i zdorov'e glaz. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2008; 9 (1): 41–45.
2. Бикбов ММ, Файзрахманов РР. Оперативное лечение пациентов с фиброваскулярными мембранами при макулярной дегенерации с частичным восстановлением пигментного эпителия сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017; 1: 35–38. Bikbov MM, Fajzrahmanov RR. Operativnoe lechenie pacientov s fibrovaskulyarnymi membranami pri makulyarnoj degeneracii s chastichnym vosstanovleniem pigmentnogo epiteliya setchatki. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2017; 1: 35–38.
3. Борзенко СА, Кошелева АВ, Попов ИА, Сабурова ИИ и др. 3D-культивирование ретинального пигментного эпителия трупных донорских глаз человека на предтрансплантационном этапе. *VII Всероссийский съезд трансплантологов. Материалы съезда*. М., 2014: 262–263. Borzenok SA, Kosheleva AV, Popov IA, Saburina IN i dr. 3D-kul'tivirovanie retinal'nogo pigmentnogo epiteliya trupnyh donorskih glaz cheloveka na predtransplantacionnom etape. *VII Vserossijskij s'ezd transplantologov. Materialy s'ezda*. М., 2014: 262–263.
4. Либман ЕС, Шахова ЕВ. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации. *Российский межрегиональный симпозиум «Ликвидация устранимой слепоты: Всемирная инициатива ВОЗ»*: Материалы. М., 2003: 38–42. Libman ES, Shahova EV. Slepota, slabovidenie i invalidnost' po zreniyu v Rossijskoj Federacii. *Rossijskij mezhregional'nyj simpozium «Likvidaciya ustranimoj slepoty: Vsemirnaya iniciativa VOZ»*: Materialy. М., 2003: 38–42.
5. Algever PV, Berglin L, Gouras P, Sheng Y, Kopp ED. Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997; 235 (3): 149–158.
6. Binder S, Krebs I, Hilgers RD, Abri A, Stolba U, Assaoulina A et al. Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration: a prospective trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45 (11): 4151–4160.
7. Binder S, Stolba U, Krebs I, Kellner L, Jahn C, Feichtinger H et al. Transplantation of autologous retinal pigment epithelium in eyes with foveal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133 (2): 215–225.

8. Bindewald A, Roth F, Van Meurs J, Holz FG. Transplantation of retinal pigment epithelium (RPE) following CNV removal in patients with AMD. Techniques, results, outlook. *Ophthalmologie*. 2004; 101 (9): 886–894.
9. Caramoy A, Liakopoulos S, Kirchhof B. Recurrence of choroidal neovascular membrane after autologous transplantation of RPE and choroid for neovascular AMD. *Acta Ophthalmol*. 2011; 89 (8): 666–668.
10. Falkner-Radler CI, Krebs I, Glittenberg K et al. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomized clinical study. *Br. J. Ophthalmol*. 2011; 95: 370–375.
11. Cuiping Zhao, Nathan C. Boles, Justine D. Miller, Suzanne Kawola, Sally Temple, Richard J. Davis, Jeffrey H. Stern Development of a Refined protocol for trans – scleral subretinal transplantation of human retinal pigment epithelial cells into rat eyes. *Journal of Visualized Experiments*. (126), e55220.
12. Del Priore LV, Kaplan HJ, Tezel TH, Hayashi N, Berger AS, Green WR. Retinal pigment epithelial cell transplantation after subfoveal membranectomy in age-related macular degeneration: clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131 (4): 472–480.
13. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003; 110 (5): 979–986.
14. van Meurs JC, Eter Averst, Hofland LJ, van Hagen PM, Mooy CM, Baarsma GS et al. Autologous peripheral retinal pigment epithelium translocation in patients with subfoveal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 110–113.
15. Nita M, Strzalka-Mrozik B, Grzybowski A, Romaniuk W, Mazurek U. Ophthalmic transplantology: posterior segment of the eye – part II. *Med Sci Monit*. 2012; 18 (6): RA97–103.
16. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology*. 1994; 101 (12): 1953–1961.
17. Yannuzzi LA, Friedman R, Fine SL, Gass JD, Gitter KA, Orth DH, Singerman LJ. Symposium on age-related macular degeneration. *Bull N Y Acad Med*. 1988; 64 (9): 955–1013.

*Статья поступила в редакцию 20.02.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 20.02.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-92-103

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ: БИОФАБРИКАЦИЯ ПОЛЫХ ОРГАНОВ

*Е.С. Евстратова<sup>1</sup>, П.В. Шегай<sup>1, 4</sup>, С.В. Попов<sup>4</sup>, Н.В. Воробьев<sup>2</sup>, С.А. Иванов<sup>3, 4</sup>, А.Д. Каприн<sup>1, 2, 4</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

Для лечения пациентов с поврежденными или удаленными по медицинским показаниям органами в настоящее время применяют трансплантацию от доноров. Высокие риски летального исхода, проведение пожизненной иммуносупрессии и острая нехватка донорских органов ухудшают перспективу их применения. Недавние достижения в области биофабрикации свидетельствуют о скорой возможности появления реальных альтернатив методам, применяемым в настоящее время. Используемые биоматериалы создают трехмерное пространство, в котором клетки могут прикрепляться, расти и формировать новые ткани с соответствующей структурой и функцией. Современные исследования уделяют особое внимание выбору материала и технологий для обеспечения механических и физиологических свойств заново созданной ткани. В обзоре рассмотрены современные технологии регенеративной медицины, а также результаты экспериментальных исследований в области биофабрикации по созданию скаффолдов, тканеинженерных конструкций, а также полых и фрагментов сложносоставных органов, которые уже имеют практическую реализацию.

*Ключевые слова: регенеративная медицина, стволовые клетки, мочевого пузырь, матка, полые органы, биотехнологии, тканевая инженерия, биофабрикация.*

## MODERN OPPORTUNITIES OF REGENERATIVE MEDICINE: BIOFABRICATION OF HOLLOW ORGANS

*E.S. Evstratova<sup>1</sup>, P.V. Shegay<sup>1, 4</sup>, S.V. Popov<sup>4</sup>, N.V. Vorobyev<sup>2</sup>, S.A. Ivanov<sup>3, 4</sup>, A.D. Kaprin<sup>1, 2, 4</sup>*

<sup>1</sup> National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

<sup>2</sup> P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

For the treatment of patients with organs damaged or removed by medical indications, transplantation from donors is currently used. High risks of death, lifelong immunosuppression and an acute shortage of donor organs worsen the prospect of their use. Recent advances in the field of biofabrication indicate the imminent possibility of the emergence of real alternatives to the methods currently used. The biomaterials used create a three-dimensional space in which cells can attach, grow and form new tissues with an appropriate structure and function. Modern research pays special attention to the choice of materials and technologies to ensure the

**Для корреспонденции:** Попов Сергей Витальевич. Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6. Тел. (910) 477-95-65. E-mail: servit77@yandex.ru

**For correspondence:** Popov Sergey Vitalievich. Address: 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation. Tel. (910) 477-95-65. E-mail: servit77@yandex.ru

mechanical and physiological properties of the newly created tissue. The review examines modern technologies of regenerative medicine, as well as the results of experimental studies in the field of biofabrication for creating scaffolds, tissue-engineering structures, as well as hollow and fragments of complex organs that already have practical implementation.

*Key words: regenerative medicine, stem cells, bladder, uterus, hollow organs, biotechnology, tissue engineering, biofabrication.*

## ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов, нуждающихся в трансплантации, уже давно превышает число предлагаемых органов и этот дефицит будет только увеличиваться по мере роста населения [1]. Перспективу использования донорских органов омрачают также высокие риски летального исхода и необходимость проведения пожизненной иммуносупрессии. Однако недавние достижения в области регенеративной медицины свидетельствуют о том, что существует возможность реальных альтернатив донорским органам.

Биофабрикация – это процесс искусственного конструирования и выращивания вне организма человека живых, функциональных тканей или органов для последующей трансплантации пациенту с целью замены или стимуляции регенерации поврежденных органов или тканей, чаще всего с использованием технологии биопечати. Биопечать органов – это роботическое послойное создание органных конструкций из тканевых сфероидов или клеток согласно цифровой модели. В нее входит три стадии: предпроцессинг, процессинг, постпроцессинг. Предпроцессинг включает подготовку к печати, а именно: создание компьютерной трехмерной модели, выбор и приготовление необходимых материалов биопечати, формирование программы, расчет и настройку процесса печати. Процессинг представляет собой процесс печати скаффолдов, клеточных компонентов и биоактивных веществ в единую структуру. После завершения биопечати созданный органный конструктор помещается в биореактор или инкубатор. Далее оборудование поддерживает необходимые условия для жизнедеятельности клеток и окончательного «созревания» ткани или органа (постпроцессинг) [2, 3].

В последние десятилетия ученые всего мира пытались выращивать клетки и разрабатывать методы регенеративной медицины практически для каждой ткани человеческого тела [4–18]. Различают четыре уровня сложности изготавливаемых искусственно органов [6, 19]:

- 1) плоские структуры, которые состоят из одного вида клеток (кожа, хрящевые органы);
- 2) трубчатые структуры (трахея, мочеточник, кровеносные сосуды);
- 3) полые органы (мочевой пузырь, органы ЖКТ);
- 4) сложносоставные органы (печень, почки, легкие, сердце).

Органы из первой группы уже активно создаются и используются [20]. В данном обзоре рассмотрены современные успехи в создании более сложных органов.

Тканевые инженерные стратегии обычно разделяются на два направления: использование бесклеточных матриц и использование матриц с клетками. Бесклеточные тканевые матрицы могут быть получены путем изготовления искусственных каркасов или удалением клеточных компонентов из тканей с помощью механических и химических манипуляций [21]. При другом варианте на каркасе до имплантации выращивают слои клеток в питательной среде. После пересадки материала в организм матрицы медленно деградируют, и как правило, заменяются белками внеклеточного матрикса, секретлируемыми клетками [22].

Регенеративная медицина трубчатых и полых органов динамично развивается, объединяя ряд дисциплин, включая материаловедение, инженерные, биомедицинские и клинические исследования [14, 23].

## ПРИМЕНЯЕМЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Клетки.** Одним из ограничений применения методов регенеративной медицины была трудность выращивания конкретных типов клеток в больших количествах. Даже когда некоторые органы обладают высокой регенерационной способностью *in vivo*, рост и размножение клеток этих органов в искусственной среде бывает затруднен. Одним из примеров является уротелиальная клетка. Уротелиальные клетки уже выращивались в лабораторных условиях, однако с ограниченным успехом. Считалось, что уротелиальные клетки обладают способностью естественного старения, которое трудно преодолеть. Однако за последние два десятилетия было разработано несколько протоколов, которые способствовали лучшему росту и размножению этих клеток [24]. Дополнительным преимуществом использования нативных клеток является то, что они могут быть получены из специфического органа, который будет регенерироваться, и такие клетки могут использоваться у одного и того же пациента без реакций отторжения [25–27].

Идеальный тип клеток для тканевой инженерии должен обладать несколькими важными характеристиками, такими как способность к пролиферации и дифференциации в несколько типов клеток, об-

наруженных в ткани или органе, представляющем интерес. Они также должны быть легкодоступными, хорошо изученными и способными размножаться до большого количества, чтобы повторно заполнить каркас всего органа. Взрослые стволовые клетки довольно широко использовались для клеточной терапии и могут быть идеальными источниками аутологических клеток для тканевой инженерии [28].

**Биоматериалы для скаффолдов.** В тканевой инженерии биоматериалы обеспечивают трехмерное пространство, в котором клетки могут прикрепляться, расти и формировать новые ткани с соответствующей структурой и функцией. Также биоматериалы способствуют доставке клеток и соответствующих биоактивных факторов (например, пептидов адгезии клеток, факторов роста) в нужные места в организме.

Идеальный биоматериал должен быть биodeградируемым, чтобы обеспечивать замену нормальной ткани, не вызывая воспаления и не препятствуя дальнейшему самостоятельному росту ткани.

Для инженерных тканей и органов используются три класса биоматериалов: биополимерные материалы (коллаген, альгинат, хитозан, желатин, фибрин и др.), децеллюляризированные тканевые матрицы (подслизистая оболочка поджелудочной железы, ткани печени, почек, клапанов сердца, хрящевой ткани, перикарда и др.) и синтетические полимеры, например, полигликолевая кислота (PGA), полимолочная кислота (PLA) и поли(лактико)гликолевая кислота (PLGA). Каждый материал, используемый для создания скаффолда, имеет свои характерные преимущества и недостатки. Биополимерные материалы и

Таблица

**Технологии создания скаффолдов**  
**Scaffold creation technologies**

Название	Описание
Стереолитография	Техника прототипирования, в которой используется фотополимеризация для формирования 3D-клеточных матриц с послойной детализацией специализированного дизайна, что достигается с помощью компьютерной графики. Этот метод позволяет формировать матрицы с контролируемой пористостью, размерами пор, внутренними коммуникациями и механическими свойствами.
Метод фазового разделения (фазовая сепарация)	Метод, основанный на принципе резкого охлаждения до низкой температуры однородной смеси из двух растворителей. В результате этого жидкость превращается в твердые частицы определенной формы и размера. Не требует высоких температур и отдельной стадии выщелачивания, позволяет в процессе приготовления вводить внутрь скаффолда белки, которые остаются в нем после испарения воды. Поры у полученных скаффолдов обладают низкой проницаемостью, что ограничивает миграцию клеток внутрь скаффолда, а также транспорт питательных веществ через весь его объем. Ограничения в выборе материала и проблемы недостаточного разрешения по-прежнему существенны.
Метод выщелачивания	Метод выщелачивания заключается в том, что в раствор полимера вводят кристаллы солей (хлорид натрия, цитрат натрия и др.) или кристаллы органических частиц (сахарозы). Затем данную смесь заливают в сосуд требуемой формы и после удаления растворителя выпариванием или лиофилизацией получают пористую структуру. Формируя частицы определенного размера и формы, а также контролируя их концентрацию, можно получить структуру с определенным размером пор, их распределением по всему объему скаффолда, а также его требуемую общую пористость.
Метод электроспиннинга (электроформование)	Процесс получения нановолокон из раствора различных полимеров под действием электростатических сил. При наличии высоковольтного потенциала из раствора, подаваемого в иглу-капилляр, происходит вытягивание тонкого волокна. При этом происходит испарение растворителя и формируется тонкая полимерная нить, которая, укладываясь на подложку, формирует покрытие из нанонитей – скаффолд. Толщина нитей может меняться в зависимости от изменения вязкости, электропроводности и поверхностного натяжения раствора, а также технологических условий.
Самосборка	Процесс самосборки – автономная организация компонентов в модели или сложные структуры без вмешательства человека. Механизмы самосборки основаны на нековалентных и слабых взаимодействиях – электростатических, ван-дер-ваальсовых, гидрофобных и тому подобных связях. Аналогичным образом наноразмерные волокна пептидов могут быть собраны в нановолокна с более высоким соотношением сторон. Это инициируется путем изменения pH и ионной силы раствора. Скаффолды из таких пептидов способны к повышению адгезии клеток млекопитающих, их пролиферации и дифференцировки. По-прежнему нерешенным остается вопрос о конструировании таким путем прочных и стабильных трехмерных структур.
Сублимационная сушка	Является составной частью технологии по преобразованию растворимых лабильных материалов в достаточно твердые стабильные структуры. Лиофилизация включает в себя три основных этапа: замораживание раствора при достаточно низкой температуре (порядка -70 °C); перенос замороженных образцов в камеру, где давление снижается до нескольких миллибар. Часть воды удаляется на этом этапе (прямая сублимация), но большая ее часть удаляется при десорбции на третьем этапе окончательной сушки. Хотя у метода лиофильной сушки существует ряд преимуществ, например использование воды вместо органических растворителей в процессе производства скаффолда, до сих пор не решена проблема создания сложно упорядоченных структур.

матрицы децеллюляризованных тканей обладают преимуществом биологического распознавания, но синтетические полимеры могут быть получены в больших масштабах с контролируемыми свойствами микроструктуры, прочности и скорости деградации.

Коллаген является наиболее распространенным структурным белком в организме. Этот материал можно перерабатывать в самые разнообразные структуры, такие как губки, волокна и пленки [29]. Коллаген широко используется в качестве биомассы для скаффолдов трубчатых органов благодаря своей широкой доступности, отличной биосовместимости и простым методам обработки [30]. Однако коллагеновые конструкции часто имеют ограниченную прочность [31] и не обладают необходимой гибкостью и эластичностью [32].

Альгинат является полисахаридом, используемым в качестве носителя для инъекции клеток благодаря своим гелеобразующим свойствам [33]. Альгинат и коллаген начали активно использовать в разработанном методе биопринтинга на основе технологии струйной печати [34, 35], при которой эти материалы могут быть «напечатаны» в желаемую форму. Этот метод можно модифицировать для печати трехмерной конструкции, содержащей точное расположение клеток, факторов роста и внеклеточного матричного материала [36, 37]. Такие конструкции в конечном итоге могут быть имплантированы в организм, чтобы служить основой для новой ткани или органа.

Рассмотрим основные технологии создания скаффолдов [38–40].

Децеллюляризованные (бесклеточные) тканевые матрицы представляют собой богатые коллагеном матрицы, полученные путем полного удаления всего клеточного материала из ткани, при сохранении ее внеклеточного матрикса [41–43]. Это обычно достигается при помощи детергентов и ферментов в сочетании с физическим стрессом. Матрицы медленно деградируют после имплантации и заменяются белками, синтезированными трансплантированными или проникающими клетками. На тканях мочевого пузыря было показано, что клеточные тканевые матрицы поддерживают клеточный рост и регенерацию без признаков иммуногенного отторжения [44].

Большинство полых органов организовано аналогичным образом: эпителиальный внутренний слой окружен богатой коллагеном соединительной тканью и мышечным слоем снаружи. Биоматериалы в данном случае должны служить барьером при одновременном размещении клеток разных типов и функций [45], обеспечивать структурную поддержку отдельных слоев клеток, включая адекватную поверхность для стабильного прикрепления клеток. Клетки, составляющие эти слои, взаимодействуют друг с другом для регулирования клеточной диффе-

ренцировки [46]. Таким образом, идеальный биоматериал должен обеспечивать среду, в которой соответствующие типы клеток могут взаимодействовать друг с другом, обеспечивая адгезию, пролиферацию, миграцию и дифференцировку. Поэтому для создания полого органа с соответствующей «слоистой» структурой требуется несколько типов клеток и биоматериалов.

## ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ОРГАНОВ

Исследователи во всем мире активно работают над созданием тканей и органов для клинического применения.

### 1. Мочевой пузырь

Восстановление тканей мочевого пузыря нередко является единственной возможностью при потере ткани вследствие рака, травмы или врожденных аномалий. Использование для этих целей тканей кишечника до сих пор является золотым стандартом в урологической практике, однако это приводит к новым проблемам: продукции слизи, образованию камней и злокачественным опухолям. Поэтому использование искусственно полученных материалов может стать многообещающим шагом на пути к регенерации этой специализированной ткани. Было проведено множество исследований на мелких и крупных животных, касающихся замещения части или целого мочевого пузыря с использованием различных биоматериалов [26, 27, 44, 47–52]. За последние десятилетия было найдено несколько наиболее подходящих заменителей стенок мочевого пузыря, как синтетических, так и натуральных. Синтетические материалы, которые были испытаны в экспериментальных и клинических условиях, включают поливинилную губку, тефлон и силикон. Большинство попыток потерпели неудачу из-за механических, структурных, функциональных и биологических проблем.

В одном из исследований аллогенные бесклеточные матрицы мочевого пузыря использовали для увеличения размеров этого органа у собак [26]. Регенерировавшие ткани имели нормальную организацию, состоящую из клеток уротелия и гладкой мускулатуры. Биоматрицы, предварительно засеянные клетками до имплантации, продемонстрировали лучшую регенерацию тканей по сравнению с имплантированными без клеток биоматрицами, в которых регенерация зависела только от врастания окружающей ткани. Биополимеры, засеянные клетками, сохранили большую часть имплантированного фрагмента в отличие от имплантированных без клеток, в которых произошло сжатие и усадка трансплантата. Гистоморфологические тесты продемонстрировали заметную нехватку мышечных клеток и более агрессивную воспалительную реакцию в бесклеточных матрицах в другом аналогичном исследовании [52].

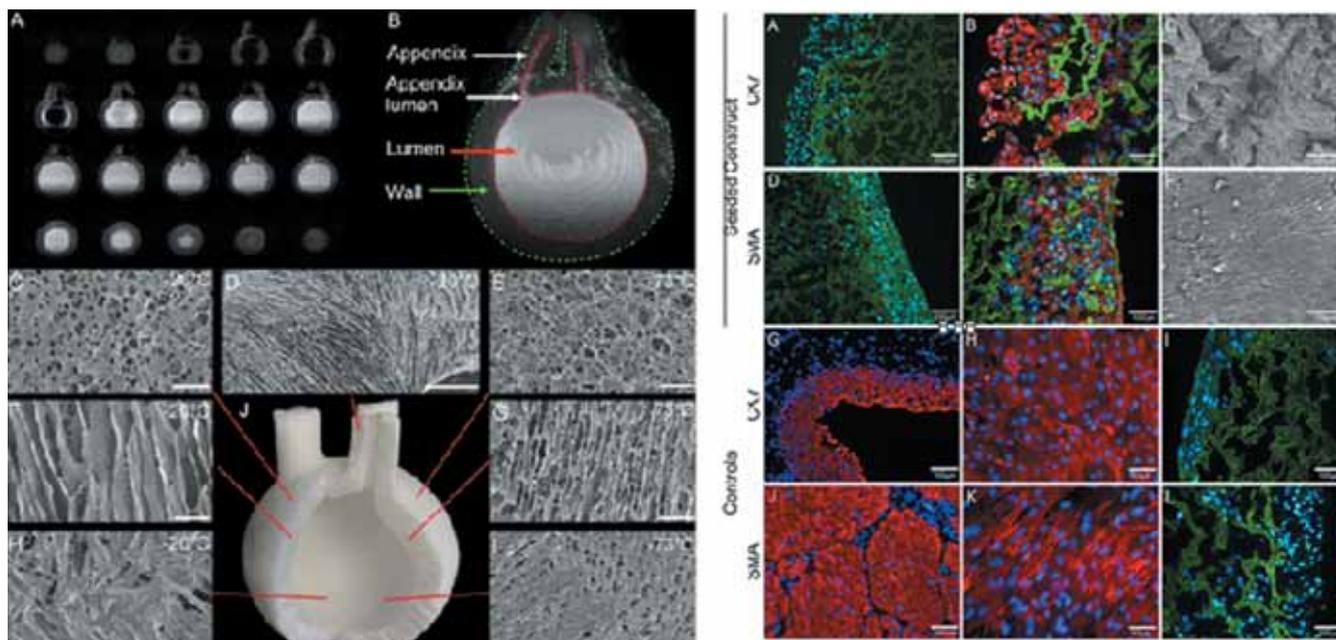


Рис. 1. Левая панель – скаффолд мочевого пузыря и его структурные характеристики. Правая панель – скаффолд мочевого пузыря после 7 дней культивирования с уротелиальными и гладкомышечными клетками свиньи [54]

Fig. 1. Left panel – bladder scaffold and its structural characteristics. Right panel – bladder scaffold after 7 days of cultivation with pig urothelial and smooth muscle cells [54]

Leonhäuser et al. исследовали восстановление стенки мочевого пузыря двумя прототипами коллагеновых структур OptiMaix 2D и 3D, без клеток и засеянных аутологичными клетками, на модели геттингенских мини-пиггов [53]. Для демонстрации структурной целостности и герметичности зон имплантации были выполнены цистография и ультразвуковое исследование мочевого пузыря. Мочевые пути также исследовали с помощью различных иммуногистохимических процедур окрашивания и использования двухфотонной лазерной сканирующей микроскопии. Оба прототипа коллагеновых каркасов *in vivo* способствовали высокой скорости роста уротелиальных клеток. Исследованные коллагеновые структуры являются потенциальным материалом для замены стенки мочевого пузыря, так как обладают выраженными биосовместимыми свойствами, демонстрируют хороший рост аутологичных клеток *in vitro* и интеграцию в ткань мочевого пузыря *in vivo*.

Поддерживающие конструкции, изготовленные из определенных биоматериалов, способствуют регенерации тканей, но обычно исследователи ограничиваются формированием небольших заплаток, а не заменяют весь орган. Noogenkamp et al. разработали простой одноступенчатый метод литья для создания бесшовных крупных полых коллагеновых скаффолдов, имитирующих форму всего мочевого пузыря со встроенными физиологически идентичными сайтами для мочеточников и уретры [54]. Полый каркас мо-

чевого пузыря был стандартизирован с однородной толщиной стенки и однонаправленной структурой пор для облегчения проникновения клеток *in vivo*. Специфическое строение и пористая внешняя поверхность скаффолда способствовали формированию уротелиальной подкладки и инфильтрации клеток гладкой мускулатуры.

В работе Atala et al. представлены результаты исследования семи пациентов с использованием коллагеновых каркасов, засеянных клетками [55]. Показано, что результаты ряда физиологических тестов оказались адекватными для социальной активности пациентов. Из рассмотренных исследований становится ясно, что качество инженерно сконструированных мочевых пузырей постепенно улучшается. Однако ограниченный клинический опыт их применения и несовершенство технологии определяют необходимость дополнительных экспериментальных и клинических исследований [56].

## 2. Сердечно-сосудистая система

### 2.1. Проблемы васкуляризации

В настоящее время ведутся исследования различных стратегий повышения неоваскуляризации искусственно созданных органов. Эти исследования включают специфический дизайн скаффолдов, добавление ангиогенных факторов *in vivo* и *in vitro*, предваскуляризацию [57].

Кровеносные сосуды могут быть получены различными методами, включая трехмерную печать, трехмерные рисунки на гидрогелях [58] и композитные скаффолды [59–61]. Тканевые сосудистые трансплантаты, сконструированные с использованием аутологичных клеток и биodeградируемых каркасов, были применены в исследованиях на моделях ягнят и собак [62].

## 2.2. Сердце

К сожалению, доноров сердца не хватает для всех пациентов с различными заболеваниями этого жизненно важного органа. На сегодняшний день не вызывает сомнений необходимость поиска альтернативных методов лечения данной категории пациентов и разработки новых методов регенерации. Перспективным вариантом в данной ситуации может оказаться замена поврежденной сердечной мышцы с использованием методов тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Следует отметить, что клеточная терапия пораженных областей сердца представляет интерес в связи с ее простотой (инъекция в поврежденную область сердца пациента, а не хирургическая процедура). Для клеточной терапии пораженных областей сердца рядом исследователей были использованы клетки скелетных мышц, стволовые клетки костного мозга, амниотической жидкости и эмбриональные стволовые клетки. Однако инъекционная терапия оказалась относительно неэффективной и сопровождалась довольно значительной потерей клеток [5]. Новые методы тканевой инженерии заключаются в разработке «заплаток», состоящих из клеток, прикрепленных к биоматериалу. Такие методы являются многообещающими, но они могут использоваться только в случаях повреждения относительно небольшого участка сердечной мышцы. В случаях, когда большая площадь или даже все сердце становится нефункциональным, может потребоваться более радикальный подход – замена целого органа.

С этой целью Ott et al. в 2008 году разработали метод децеллюляризации целых органов для создания биоинженерного сердца, содержащего интактное сосудистое дерево, клапаны, а также предсердную и желудочковую структуры [63]. Сердца крыс децеллюляризировали с помощью методов перфузии детергентами, затем их «заселяли» сердечными и эндотелиальными клетками новорожденных крыс. После 8 дней культивирования в биореакторе, который имитировал физиологические свойства потока, рецеллюляризированное новое сердце продемонстрировало сократительную функцию и реакции на электрические стимуляции. Впоследствии другие исследователи продемонстрировали похожие результаты на сердцах свиней [64] и участках человеческой

миокардиальной ткани [65]. Несмотря на то что тканевая инженерия миокардиальной мышцы успешно используется для улучшения функции в инфарктных сердцах крыс [66], сердечная ткань человека имеет более толстые слои, а значит, может представлять проблему из-за высоких метаболических потребностей кардиомиоцитов.

## 3. Желудочно-кишечный тракт

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой сложную систему полых органов с различными функциями и структурами. Каждый орган характеризуется множеством типов клеток с определенным архитектурным расположением. Гладкая мускулатура органов делится на два слоя: клетки, проходящие параллельно тракту, и клетки, выравненные по окружности вокруг просвета. Слизистый слой состоит из разных типов клеток, необходимых для защиты, секреции и абсорбции.

Выбор клеток для тканевой инженерии ЖКТ является серьезной проблемой из-за ограниченной доступности источников аутологичных клеток. В последнее время исследуются альтернативные источники клеток для их использования в тканевой инженерии, в том числе и мезенхимальные стволовые клетки [18, 67, 68].

Тканевая инженерия ЖКТ часто применяет пористые скаффолды. Степень пористости опосредует выравнивание, сокращение и расслабление гладких мышц. Кроме того, скаффолды должны поддерживать дифференциацию нейронов, которые являются ключевыми факторами регулирования перистальтики. Проводятся исследования по тестированию различных биоматериалов, подходящих по всем параметрам для тканевой инженерии пищеварительной системы [69, 70].

### 3.1. Пищевод

Тканеинженерная конструкция пищевода должна иметь полую трубчатую форму, а просвет вдоль всей поверхности – содержать эпителиальные клетки. Также при восстановлении поврежденного пищевода важным моментом является воссоздание его скоординированной ритмической активности. Для обеспечения процесса глотания и перистальтики гладкие мышцы пищевода имеют нервную регуляцию. Любое расстройство одного или нескольких компонентов будет влиять на прохождение пищи через пищевод.

На моделях собак была исследована замена пищевода каркасом из PGA, засеянным смесью кератиноцитов и фибробластов. Эта конструкция вызвала регенерацию структуры гладкой мускулатуры, аналогичную нативной, в течение 3 недель после имплантации. В то же время бесклеточные PGA-конструк-

ции пищевода привели к почти полной обструкции в течение этого же времени [71].

Проведены также исследования на грызунах для оценки способности конструкций, состоящих из покрытых клетками децеллюляризованных матриц, а также структур из PLGA и PGA, регенерировать пищевод. В этих исследованиях у животных были удалены части стенки пищевода. Восстановление тканей в зоне дефекта впоследствии осуществляли с помощью тканевых «заплаток». Доказательства раннего регенеративного прогресса наблюдали уже через 8 дней после имплантации в виде развивающихся пучков гладкой мускулатуры. Полная регенерация продольной и круговой мускулатуры, а также провета эпителия наблюдалась через 10 недель после имплантации конструкции. Эти данные свидетельствуют о возможности применения исследованных биоматериалов для тканевой инженерии и регенерации пищевода [72, 73].

В исследовании Saxena et al. было изучено использование скаффолдов из коллагена для реконструкции

пищевода [74]. Гладкая мышечная ткань была успешно сконструирована на коллагеновых каркасах, которые имели пористые структуры, обеспечивающие направленный рост гладких мышц. В других исследованиях были разработаны бесклеточные матрицы из стенок мочевого пузыря и имплантированы в пищеводы собак для восстановления его функций [75]. Имплантированные биокаркасы, которые находились в непосредственном контакте с частью нативной мышечной ткани, приводили к функциональному восстановлению механических свойств пищевода. Гистологический анализ показал появление организованных слоев в участке имплантации.

Tan et al. изолировали мезенхимальные стволовые клетки костного мозга собак и высеивали их на децеллюляризованную подслизистую тонкой кишки (SIS). Фрагмент пищевода удаляли у тех же собак и заменяли на SIS, содержащую аутологичные клетки. Засеянные клетками матрицы способствовали повторной эпителизации, реваскуляризации и мышечной регенерации [76].

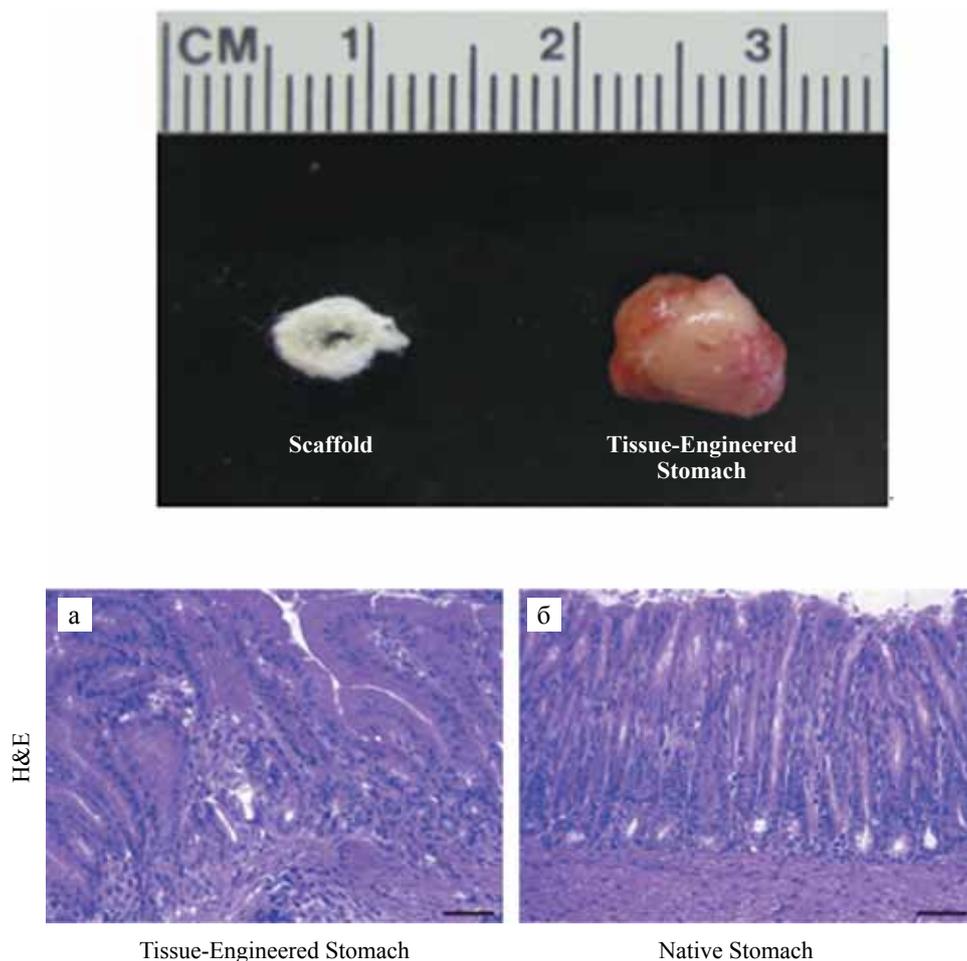


Рис. 2. Верхняя панель – тканеинженерный желудок расположен рядом со скаффолдом. Нижние панели: гистология желудка с помощью тканевой инженерии через 4 недели (а) аналогична нативному железистому желудку (б) [78]

Fig. 2. Top panel – tissue-engineering stomach is located next to the scaffold. Bottom panels – histology of the stomach using tissue engineering 4 weeks after (a) is similar to the native glandular stomach (b) [78]

### 3.2. Желудок

Желудок достаточно трудно спроектировать из-за его формы и размеров, поэтому основное внимание в исследованиях уделяется созданию трубчатых конструкций и заплаток. Othman et al. культивировали клетки на листах коллагена и полиэтилентерефталата (ПЭТ), которые были созданы автоматическим изготовителем труб в 3D-каркасах. Используя этот метод, они смогли изготовить крупные конструкции с соответствующей толщиной, длиной и диаметром просвета для применения в тканях желудочно-кишечного тракта [77].

Проведено несколько исследований, в которых использовались PGA и PLA, засеянные эндотелиальными клетками желудка. Для посева органоидных единиц были использованы биоинженерные полимерные каркасы, состоящие из PGA, покрытые PLA и коллагеном типа I. Органоидные единицы были выделены из желудка и состояли из эпителия и мезенхимы. Засеянные клетками каркасы имплантировались в брюшную полость. Гистологические исследования продемонстрировали дифференцированные эпителий и слой мышечной оболочки, сходные с нативным желудком [78].

Maemura et al. имплантировали такие же конструкции в модель крысы *in vivo*. Они обнаружили, что клетки на скаффолдах имеют секреторные функции, сопоставимые с клетками нативного желудка [10]. Другая группа ученых успешно имплантировала желудок и тонкую кишку, созданные при помощи тканевой инженерии (PGA и PLLA, засеянные аутологичными желудочно-образованными органоидами) в модель свиньи *in vivo* [11]. Гистологический анализ показал, что все типы кишечных клеток, а также клетки слизистой эпителия в желудке присутствовали через 7 недель на каркасе.

В работе Nakatsu et al. исследовано применение трансплантатов децеллюляризированной подслизистой тонкой кишки (SIS) в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками (MSC) из костного мозга трансгенных крыс для регенерации дефекта желудка [79]. SIS индуцировала фармакологическую и электрофизиологическую регенерацию пищеварительного тракта, а MSC обеспечивали обогащенную среду, поддерживающую регенерацию тканей в сконструированном желудке.

### 3.3. Тонкая кишка

Тонкая кишка является основным местом поглощения питательных веществ. Абсорбцию обеспечивает эпителий микроворсинок, выстилающих кишечник. Сокращения и расслабления гладких мышц способствуют транспортировке пищи и увеличивают площадь поверхности, способствуя поглощению питательных веществ. Тканевая инженерия кишечника предусматривает использование трубчатых каркасов

с перестраиваемыми механическими свойствами. Определено, что регенерация слоя мышц с определенной ориентацией имеет первостепенное значение. В связи с этим необходимо учитывать эту сложную архитектуру для правильной функциональности.

В ранних исследованиях использовали мезенхимальные стволовые клетки для изучения возможности регенерации мышц [80]. Листы гладкой мускулатуры демонстрировали скоординированное сокращение, которое можно использовать для тканевой инженерии физиологически функционального кишечника.

В ряде исследований особое внимание уделено использованию органоидных единиц, выделенных при биопсии кишки. Эти органоидные единицы были высеяны на полимерные каркасы и проверены на способность регенерировать имплантированный участок кишечника. При этом наблюдали развитие мышц и нервов в новообразованных кишечниках, а их архитектура напоминала нативную ткань [81, 82]. В недавних исследованиях органоидные единицы кишечника мышцей высеивали на каркасы из PGA, покрытые PLLA и коллагеном типа I [83]. Полученные конструкции были имплантированы мышам. Гистологический анализ показал хорошую эпителиальную регенерацию.

Также были исследованы децеллюляризированные матрицы для их потенциального использования в тканевой инженерии кишечника. Участки кишечной подслизистой были засеяны гладкомышечными клетками и имплантированы в кишку крысы. Через восемь недель произошла частичная эпителизация и неоваскуляризация в месте имплантации [84].

Многочисленные исследования *in vivo* проводились на крупных моделях животных с использованием коллагеновых губчатых скаффолдов, засеянных гладкими мышцами кишечника, для восстановления разрывов кишечной ткани. Несмотря на некоторый успех в образовании эпителиальных слоев, в этих исследованиях было затруднено восстановление сократительной функции клеток гладких мышц *in vivo*, которая жизненно необходима для достаточного поглощения питательных веществ [12, 85, 86].

### 3.4. Толстая кишка

Для толстой кишки необходимо образование продольных и кольцевых гладких мышечных слоев, обеспечивающих перистальтику. В исследовании Lee et al. был разработан тканевый функциональный сегмент толстой кишки [87]. Биоинженерные ткани гладких мышц кольцевой формы напоминали архитектуру кольцевого мышечного слоя натуральной толстой кишки. Эти тканевые конструкции были помещены вокруг трубчатых каркасов из коллагена. Конструкции демонстрировали сокращение и

расслабление, указывающие на поддержание ими функциональности [88]. Биоинженерия продольного мышечного слоя кишки в данном исследовании также оказалась успешной. Гладкие мышечные клетки высевали на формы с продольными канавками, где они выравнивались поперечно. Биоинженерные ткани реагировали на сократительные и релаксантные реагенты [89]. Были проведены также исследования для оценки регенеративного потенциала трубчатых конструкций, засеянных клетками эпителия. Как и во всех других трубчатых органах, наличие клеточного компонента на искусственной конструкции имеет большое значение для успешного регенеративного исхода [17]. Эти доклинические исследования демонстрируют возможность создания успешных тканеинженерных конструкций у людей, нуждающихся в трансплантации органов ЖКТ [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время исследования в области регенеративной медицины проводятся практически для каждого типа ткани и органа в организме человека. Основные направления регенеративной медицины включают в себя тканевую инженерию, клеточную биологию и материаловедение. Искусственно созданные ткани в настоящее время находятся на разных стадиях применения: некоторые из них уже используются в клинике, часть проходит доклинические и экспериментальные исследования. Современный прогресс регенеративных технологий свидетельствует о том, что искусственные ткани могут в будущем широко применяться в лечении пациентов, нуждающихся в замене тканей и органов.

Органная инженерия является инновационной областью исследований, потенциально способной преодолеть некоторые проблемы трансплантации, а также обеспечить доступность трансплантируемых органов. Большинство исследований, проводимых в области цельноорганной тканевой инженерии, используют в качестве основы децеллюляризованные органы, обеспечивающие каркас, на котором может быть построен сложный многоклеточный орган. Это неудивительно, поскольку на сегодняшний день ни один другой метод изготовления не может предоставить скаффолд, который повторяет сложную структуру и анатомию человеческого органа. Он позволяет воссоздать сосудистую сеть, аналогичную сосудистой сети в натуральном первичном органе. Можно предположить, что в ближайшем будущем инновации в технологиях производства, такие как 3D-печать или стереолитография, смогут создавать сложные структуры с использованием биоактивных материалов.

Из-за некоторых ограничений, таких как неоднозначное решение этических проблем, искусственные органы до сих пор окончательно не готовы

к активному внедрению в клиническую практику [90, 91]. Тем не менее уже существует множество возможностей применения нынешнего поколения биоинженерных органов в аспектах изучения физиологии органов и тканей, а также исследования дифференцировки стволовых клеток.

*Авторы заявляют об отсутствии*

*конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; XV (3): 11–24. Got'e SV, Hom'yakov SM. Ocenka potrebnosti naseleniya v transplantacii organov, donorskogo resursa i planirovanie effektivnoj seti medicinskih organizacij (centrov transplantacii). *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2013; XV (3): 11–24.
2. Миронов ВА. 3D-биопечать: любые органы на заказ. *Инициативы XXI века*. 2013; 4: 94–100. Mironov VA. 3D-biopechat': lyubye organy na zakaz. *Inicijativy XXI veka*. 2013; 4: 94–100.
3. Горбатов РО, Романов АД. Создание органов и тканей с помощью биопечати. *Вестник ВолгГМУ*. 2017; 3 (63): 3–9. Gorbatov RO, Romanov AD. Sozdanie organov i tkanej s pomoshch'yu biopechati. *Vestnik VolgG-MU*. 2017; 3 (63): 3–9.
4. Faris RA, Konkin T, Halpert G. Liver stem cells: a potential source of hepatocytes for the treatment of human liver disease. *Artif. Organs*. 2001; 25: 513–521.
5. Shinoka T, Shum-Tim D, Ma PX et al. Tissue-engineered heart valve leaflets: does cell origin affect outcome? *Circulation*. 1997; 96: II-102-07.
6. Atala A. Engineering organs. *Current Opinion in Biotechnology*. 2009; 20: 575–592.
7. Baptista PM, Siddiqui MM, Lozier G et al. The use of whole organ decellularization for the generation of a vascularized liver organoid. *Hepatology*. 2011; 53: 604–617.
8. Song JJ, Guyette JP, Gilpin SE et al. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nat. Med*. 2013; 19: 646–651.
9. Hamilton NJ, Kanani M, Roebuck DJ et al. Tissue-engineered tracheal replacement in a child: a 4-year follow-up study. *Am. J. Transplant*. 2015; 15 (10): 2750–2757.
10. Maemura T, Shin M, Kinoshita M et al. A tissue-engineered stomach shows presence of proton pump and G-cells in a rat model, resulting in improved anemia following total gastrectomy. *Artif. Organs*. 2008; 32 (3): 234–239.
11. Sala FG, Kumisaki SM, Ochoa ER et al. Tissue-engineered small intestine and stomach form from autologous tissue in a preclinical large animal model. *J. Surg. Res*. 2009; 156 (2): 205–212.
12. Bitar KN, Raghavan S. Intestinal tissue engineering: current concepts and future vision of regenerative medicine in the gut. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24 (1): 7–9.

13. Bitar KN, Zakhem E. Tissue engineering and regenerative medicine as applied to the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013; 24 (5): 909–915.
14. Hendow EK, Guhmann P, Wright B et al. Biomaterials for hollow organ tissue engineering. *Fibrogenesis & Tissue Repair.* 2016; 9: 3.
15. Bonandrini B, Figliuzzi M, Papadimou E et al. Recellularization of well-preserved acellular kidney scaffold using embryonic stem cells. *Tissue Eng. Part A.* 2014; 20: 1486–1498.
16. Elliott MJ, De Coppi P, Speggin S et al. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: a 2-year follow-up study. *Lancet.* 2012; 380: 994–1000.
17. Basu J, Bertram TA. Regenerative Medicine of the Gastrointestinal Tract. *Toxicologic Pathology.* 2014; 42: 82–90.
18. Wang A, Tang Z, Park IH et al. Induced pluripotent stem cells for neural tissue engineering. *Biomaterials.* 2011; 32: 5023–5032.
19. Atala A, Lanza RP. Preface. *Methods of Tissue Engineering.* San Diego, CA: Academic Press; 2001.
20. Kang H-W, Lee SJ, Ko IK et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nature Biotechnology.* 2016; 34: 312–319.
21. Chen F, Yoo JJ, Atala A. Acellular collagen matrix as a possible ‘off the shelf’ biomaterial for urethral repair. *Urology.* 1999; 54 (3): 407–410.
22. Atala A. Engineering tissues, organs and cells. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2007; 1: 83–96.
23. Versteegden LR, van Kampen KA, Janke HP et al. Tubular collagen scaffolds with radial elasticity for hollow organ regeneration. *Acta Biomaterialia.* 2017; 52: 1–8.
24. Liebert M, Hubbel A, Chung M et al. Expression of mal is associated with urothelial differentiation *in vitro*: identification by differential display reversetranscriptase polymerase chain reaction. *Differentiation.* 1997; 61: 177–185.
25. Atala A. Autologous cell transplantation for urologic reconstruction. *J. Urol.* 1998; 159: 2–3.
26. Yoo JJ, Meng J, Oberpenning F, Atala A. Bladder augmentation using allogenic bladder submucosa seeded with cells. *Urology.* 1998; 51: 221–225.
27. Oberpenning F, Meng J, Yoo JJ et al. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat. Biotechnol.* 1999; 17: 149–155.
28. Koh CJ, Atala A. Tissue engineering, stem cells, and cloning: opportunities for regenerative medicine. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1113–1125.
29. Li ST. Biologic biomaterials: tissue derived biomaterials (collagen). *The Biomedical Engineering Handbook.* FL: CRS Press; 1995: 627–647.
30. Chattopadhyay S, Raines RT. Review collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers.* 2014; 101: 821–833.
31. Dong C, Lv Y. Application of collagen scaffold in tissue engineering: recent advances and new perspectives. *Polymers.* 2016; 8: 42.
32. Versteegden LR, Hoogenkamp HR, Lomme RM et al. Design of an elasticized collagen scaffold: a method to induce elasticity in a rigid protein. *Acta Biomater.* 2016; 15: 277–85.
33. Rowley JA, Madlambayan G, Mooney DJ. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. *Biomaterials.* 1999; 20: 45–53.
34. Campbell PG, Weiss LE. Tissue engineering with the aid of inkjet printers. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2007; 7: 1123–1127.
35. Boland T, Xu T, Damon B et al. Application of inkjet printing to tissue engineering. *Biotechnol. J.* 2006; 1: 910–917.
36. Xu T, Rohozinski J, Zhao W et al. Inkjet-mediated gene transfection into living cells combined with targeted delivery. *Tissue Eng. Part A.* 2009; 15: 95–101.
37. Ilkhanizadeh S, Teixeira AI, Hermanson O. Inkjet printing of macromolecules on hydrogels to steer neural stem cell differentiation. *Biomaterials.* 2007; 28: 3936–3943.
38. Садовой МА, Ларионов ПМ, Самохин АГ, Рожнова ОМ. Клеточные матрицы для целей регенерации кости: современное состояние проблемы. 2014; 2: 79–86. Sadovoj MA, Larionov PM, Samohin AG, Rozhnova OM. Kletochnye matricy dlya celej regeneracii kosti: sovremennoe sostoyanie problemy. 2014; 2: 79–86.
39. Новочадов ВВ, Семенов ПС, Лябин МП. Инновационные подходы к оптимизации скаффолд-технологий на основе хитозана в тканевой инженерии суставного хряща. *Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Сер. 10, Иннов. деят.* 2013; 2 (9): 135–143. Novochadov VV, Semenov PS, Lyabin MP. Innovacionnye podhody k optimizacii skaffold-tehnologij na osnove hitozana v tkanevoj inzhenerii sustavnogo hryashcha. *Vestn. Volgogr. gos. un-ta.* Ser. 10, Innov. deyat. 2013; 2 (9): 135–143.
40. Новочадов ВВ. Проблема управления клеточным заселением и ремоделированием тканеинженерных матриц для восстановления суставного хряща (обзор литературы). *Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Сер. 11, Естеств. науки.* 2013; 1 (5): 19–28. Novochadov VV. Problema upravleniya kletochnym zaseleniem i remodelirovaniem tkaneinzhenernyh matric dlya vosstanovleniya sustavnogo hryashcha (obzor literatury). *Vestn. Volgogr. gos. un-ta.* Ser. 11, Estestv. nauki. 2013; 1 (5): 19–28.
41. Gilpin A, Yang Y. Decellularization strategies for regenerative medicine: from processing techniques to applications. *Biomed. Res. Int.* 2017; 983–1534.
42. Maghsoudlou P, Georgiades F, Smith H et al. Optimization of liver decellularization maintains extracellular matrix micro-architecture and composition predisposing to effective cell seeding. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0155324.
43. Maghsoudlou P, Georgiades F, Tyraskis A et al. Preservation of micro-architecture and angiogenic potential in a pulmonary acellular matrix obtained using intermittent intratracheal flow of detergent enzymatic treatment. *Biomaterials.* 2013; 34: 6638–6648.
44. Chen F, Yoo JJ, Atala A. Acellular collagen matrix as a possible “off the shelf” biomaterial for urethral repair. *Urology.* 1999; 54: 407–410.
45. Reed AM, Gilding DK. Biodegradable polymers for use in surgery – poly(glycolic)/poly(lactic acid) homo and

- copolymers: 2. *In vitro* degradation. *Polymer*. 1981; 22 (4): 494–498.
46. Eberli D, Filho LF, Atala A et al. Composite scaffolds for the engineering of hollow organs and tissues. *Methods*. 2009; 47: 109–115.
  47. Bacakova L, Filova E, Rypacek F et al. Cell adhesion on artificial materials for tissue engineering. *Physiol. Res*. 2004; 53 (Suppl 1): S35–45.
  48. le Roux PJ. Endoscopic urethroplasty with unseeded small intestinal submucosa collagen matrix grafts: a pilot study. *J. Urol*. 2005; 173: 140–143.
  49. Fu Q, Deng CL, Liu W et al. Urethral replacement using epidermal cell-seeded tubular acellular bladder collagen matrix. *BJU Int*. 2007; 99: 1162–1165.
  50. Li C, Xu Y, Song L et al. Preliminary experimental study of tissue-engineered urethral reconstruction using oral keratinocytes seeded on BAMG. *Urol. Int*. 2008; 81: 290–295.
  51. Guan Y, Ou L, Hu G et al. Tissue engineering of urethra using human vascular endothelial growth factor gene-modified bladder urothelial cells. *Artif. Organs*. 2008; 32: 91–99.
  52. Master VA, Wei G, Liu W et al. Urothelium facilitates the recruitment and trans-differentiation of fibroblasts into smooth muscle in acellular matrix. *J. Urol*. 2003; 170: 1628–1632.
  53. Leonhäuser D, Stollenwerk K, Seifarth V et al. Two differentially structured collagen scaffolds for potential urinary bladder augmentation: proof of concept study in a Göttingen minipig model. *J Transl Med*. 2017; 15: 3.
  54. Hoogenkamp HR, Pot MW, Hafmans TG et al. Scaffolds for whole organ tissue engineering: Construction and *in vitro* evaluation of a seamless, spherical and hollow collagen bladder construct with appendices. *Acta Biomaterial*. 2016; 43: 112–121.
  55. Atala A, Bauer SB, Soker S et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*. 2006; 367 (9518): 1241–1246.
  56. Atala A. Tissue engineering of human bladder. *British Medical Bulletin*. 2011; 97: 81–104.
  57. Rouwkema J, Rivron NC, van Blitterswijk CA. Vascularization in tissue engineering. *Trends Biotechnol*. 2008; 26: 434–441.
  58. Zhao X, Irvine SA, Agrawal A et al. 3D patterned substrates for bioartificial blood vessels – the effect of hydrogels on aligned cells on a biomaterial surface. *Acta Biomater*. 2015; 26: 159–168.
  59. Yao L, Liu J, Andreadis ST. Composite fibrin scaffolds increase mechanical strength and preserve contractility of tissue engineered blood vessels. *Pharm. Res.-Dordr*. 2008; 25 (5): 1212–1221.
  60. Singh RK, Seliktar D, Putnam AJ. Capillary morphogenesis in PEG-collagen hydrogels. *Biomaterials*. 2013; 34 (37): 9331–9340.
  61. Moon JJ, Saik JE, Poche RA. Biomimetic hydrogels with pro-angiogenic properties. *Biomaterials*. 2010; 31 (14): 3840–3847.
  62. Watanabe M, Shin'oka T, Tohyama S et al. Tissue engineered vascular autograft: inferior vena cava replacement in a dog model. *Tissue Eng*. 2001; 7 (4): 429–439.
  63. Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat. Med*. 2008; 14: 213–221.
  64. Wainwright JM, Czajka CA, Patel UB et al. Preparation of cardiac extracellular matrix from an intact porcine heart. *Tissue Eng. Part. C. Methods*. 2010; 16: 525–532.
  65. Oberwallner B, Brodarac A, Choi YH et al. Preparation of cardiac extracellular matrix scaffolds by decellularization of human myocardium. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2014; 102 (9): 3263–3272.
  66. Zimmermann WH, Melnychenko I, Wasmeier G et al. Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. *Nat. Med*. 2006; 12: 452–458.
  67. Rodrigues MT, Lee SJ, Gomes ME et al. Amniotic fluid-derived stem cells as a cell source for bone tissue engineering. *Tissue Eng. A*. 2012; 18: 2518–2527.
  68. Williams C, Xie AW, Emami S et al. A comparison of human smooth muscle and mesenchymal stem cells as potential cell sources for tissue-engineered vascular patches. *Tissue Eng. A*. 2012; 18: 986–998.
  69. Ladd MR, Lee SJ, Stitzel JD et al. Co-electrospun dual scaffolding system with potential for muscle–tendon junction tissue engineering. *Biomaterials*. 2011; 32: 1549–1559.
  70. Liu H, Li X, Zhou G et al. Electrospun sulfated silk fibroin nanofibrous scaffolds for vascular tissue engineering. *Biomaterials*. 2011; 32: 3784–3793.
  71. Nakase Y, Nakamura T, Kin S et al. Intra-thoracic esophageal replacement by *in situ* tissue-engineered esophagus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2008; 136: 850–859.
  72. Basu J, Mihalko KL, Payne R et al. Extension of bladder based organ regeneration platform for tissue engineering of esophagus. *Med. Hypotheses*. 2012; 78: 231–234.
  73. Basu J, Mihalko KL, Rivera EA et al. Tissue engineering of esophagus and small intestine in rodent injury models. *Methods Mol. Biol*. 2013; 1001: 311–324.
  74. Saxena AK, Kofler K, Ainodhofer H et al. Esophagus tissue engineering: hybrid approach with esophageal epithelium and unidirectional smooth muscle tissue component generation *in vitro*. *J. Gastrointest. Surg*. 2009; 13: 1037–1043.
  75. Badylak SF, Vorp DA, Spievack AR et al. Esophageal reconstruction with ECM and muscle tissue in a dog model. *J. Surg. Res*. 2005; 128: 87–97.
  76. Tan B, Wei RQ, Tan MY et al. Tissue engineered esophagus by mesenchymal stem cell seeding for esophageal repair in a canine model. *J. Surg. Res*. 2013; 182 (1): 40–48.
  77. Othman R, Morris GE, Shah DA et al. An automated fabrication strategy to create patterned tubular architectures at cell and tissue scales. *Biofabrication*. 2015; 7 (2): 025003.
  78. Speer AL, Sala FG, Matthews JA et al. Murine tissue-engineered stomach demonstrates epithelial differentiation. *J. Surg. Res*. 2011; 171: 6–14.
  79. Nakatsu H, Ueno T, Oga A et al. Influence of mesenchymal stem cells on stomach tissue engineering using small intestinal submucosa. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2015; 9: 296–304.

80. Hori Y, Nakamura T, Kimura D et al. Experimental study on tissue engineering of the small intestine by mesenchymal stem cell seeding. *J. Surg. Res.* 2002; 102: 156–160.
81. Grikscheit TC, Siddique A, Ochoa ER et al. Tissue-engineered small intestine improves recovery after massive small bowel resection. *Ann. Surg.* 2004; 240: 748–754.
82. Grikscheit TC, Ochoa ER, Ramsanahie A et al. Tissue-engineered large intestine resembles native colon with appropriate *in vitro* physiology and architecture. *Ann. Surg.* 2003; 238: 35–41.
83. Sala FG, Matthews JA, Speer AL et al. A multicellular approach forms a significant amount of tissue-engineered small intestine in the mouse. *Tissue Eng. A.* 2011; 17: 1841–1850.
84. Qin HH, Dunn JC. Small intestinal submucosa seeded with intestinal smooth muscle cells in a rodent jejunal interposition model. *J. Surg. Res.* 2011; 171: e21–26.
85. Nakase Y, Hagiwara A, Nakamura T et al. Tissue engineering of small intestinal tissue using collagen sponge scaffolds seeded with smooth muscle cells. *Tissue Eng.* 2006; 12 (2): 403–412.
86. Lee M, Wu BM, Stelzner M et al. Intestinal smooth muscle cell maintenance by basic fibroblast growth factor. *Tissue Eng. Part A.* 2008; 14 (8): 1395–1402.
87. Bitar KN, Zakhem E. Tissue engineering and regenerative medicine as applied to the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013; 24 (5): 909–915.
88. Zakhem E, Raghavan S, Gilmont RR et al. Chitosan-based scaffolds for the support of smooth muscle constructs in intestinal tissue engineering. *Biomaterials.* 2012; 33: 4810–4817.
89. Raghavan S, Lam MT, Foster LL et al. Bioengineered three-dimensional physiological model of colonic longitudinal smooth muscle *in vitro*. *Tissue Eng. C. Methods.* 2010; 16: 999–1009.
90. Vermeulen N, Haddow G, Seymour T et al. 3D bioprint me: a socioethical view of bioprinting human organs and tissues. *J. Med. Ethics.* 2017; 43: 618–624.
91. Gilbert F, O'Connell CD, Mladenovska T et al. Print Me an Organ? Ethical and Regulatory Issues Emerging from 3D Bioprinting in Medicine. *Sci. Eng. Ethics.* 2018; 24: 73–91.

*Статья поступила в редакцию 28.02.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 28.02.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-104-111

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.Н. Скалецкая, Н.Н. Скалецкий, Л.А. Кирсанова, Г.Н. Бубенцова, Е.А. Волкова, В.И. Севастьянов

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

**Цель.** Изучение влияния имплантации тканеинженерной конструкции поджелудочной железы (ТИК ПЖ) на течение экспериментального сахарного диабета. **Материалы и методы.** Образцы ТИК получали в результате совместной инкубации *in vitro* флотирующих островковоподобных культур (ФОК), полученных из ПЖ новорожденных кроликов, и биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ). Стабильный сахарный диабет вызывали у крыс линии Вистар с помощью методики дробного введения стрептозотоцина. **Результаты.** Формирование ТИК ПЖ происходило на 7–10-й день инкубации ФОК с БМКГ. При этом в ТИК ПЖ было выявлено наличие  $\beta$ -клеток, обладающих инсулин-продуцирующей активностью. После внутрибрюшинной имплантации образцов ТИК ПЖ у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом происходило значительное и стойкое снижение гликемии до окончания 8-недельного срока опыта. При морфологическом исследовании ПЖ крыс-реципиентов были выявлены признаки регенерации собственных  $\beta$ -клеток. **Заключение.** Полученные данные позволили предположить получение комбинированного антидиабетического эффекта внутрибрюшинного введения ТИК ПЖ, обусловленного как непосредственным функционированием имплантата, так и его стимулирующим влиянием на регенерацию  $\beta$ -клеток в собственных островках крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа новорожденных кроликов, флотирующие островковоподобные культуры, биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель, тканеинженерная конструкция, крысы, стрептозотоциновый сахарный диабет, гликемия, регенерация  $\beta$ -клеток.

## EXPERIMENTAL IMPLANTATION OF TISSUE-ENGINEERING PANCREATIC CONSTRUCT

G.N. Skaletskaya, N.N. Skaletskiy, L.A. Kirsanova, G.N. Bubentsova, E.A. Volkova, V.I. Sevastyanov

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

**Aim:** to study the effect of implantation of tissue-engineering pancreatic construct (TEPC) on the course of experimental diabetes mellitus. **Materials and methods.** The TEPC samples received as a result of joint incubation *in vitro* floating islet-like cultures (FILC), obtained from the pancreas of newborn rabbits, and the biopolymer microheterogeneous collagen hydrogel (BMCH). Stable diabetes mellitus was caused in Wistar rats by the method of fractional streptozotocin administration. **Results.** The formation of TEPC occurred at 7–10 days of incubation FILC with BMCH. At the same time, the presence of  $\beta$ -cells with insulin-producing activity was revealed in the TEPC. After intraperitoneal implantation of TEPC samples in rats with streptozotocin diabetes mellitus, there was a significant and persistent decrease in glycemia until the end of the 8-week period of the experiment. Morphological study of pancreas of recipient rats revealed signs of regeneration of own  $\beta$ -cells. **Conclusion.** The data obtained suggest the combined antidiabetic effect of intraperitoneal injection of TEPC, due to both the

**Для корреспонденции:** Скалецкая Галина Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел.: (499) 190-42-66, (903) 771-18-13. E-mail: Skalink@mail.ru

**For correspondence:** Skaletskaya Galina Nikolaevna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.: (499) 190-42-66, (903) 771-18-13. E-mail: Skalink@mail.ru

direct functioning of the implant and its stimulating effect on the regeneration of  $\beta$ -cells in their own islets of rats with streptozotocin diabetes mellitus.

*Key words: pancreas of newborn rabbits, floating islet-like cultures, biopolymer microheterogeneous collagen hydrogel, tissue-engineering pancreatic construct, rats, streptozotocin diabetes mellitus, glycemia, regeneration of  $\beta$ -cells*

## ВВЕДЕНИЕ

Создание моделей тканеинженерных конструкций (ТИК) является одним из основных исследовательских направлений в регенеративной медицине. Очень актуальным и перспективным представляется применение ТИК, содержащих инсулинпродуцирующие островковые клетки поджелудочной железы (ПЖ), при лечении сахарного диабета 1-го типа, одного из наиболее распространенных и социально значимых хронических заболеваний. Традиционная его терапия (ежедневное введение синтезированных препаратов инсулина) не способна надежно предотвратить или приостановить развитие тяжелых специфических осложнений (нефропатия, ретинопатия и др.), приводящих к потере работоспособности и сокращению продолжительности жизни у большинства пациентов. В то же время показано, что пересадка реципиентам с осложненным сахарным диабетом 1-го типа гормонально-активных островков (островковых клеток) ПЖ приводит не только к торможению, но и к частичному обратному развитию диабетических ангиопатий [1]. Однако проведение значимого количества аллотрансплантаций островков из-за естественного дефицита их источника (посмертные доноры) невозможно, а неизбежность сопутствующего проведения чреватой осложнениями иммуносупрессии существенно ограничивает показания к проведению такого трансплантационного лечения [2]. Эта ситуация стимулирует поиски других источников инсулинпродуцирующих клеток, пригодных для трансплантационного лечения сахарного диабета, а также проведение исследований по созданию условий, препятствующих отторжению пересаженных клеток и позволяющих не применять иммуносупрессивные препараты. В определенной степени эти задачи могут быть решены в процессе создания ТИК ПЖ. Использование в ее составе стволовых клеток различного происхождения пока не может в полной мере заменить островки (островковые клетки), полученные из естественного источника – поджелудочной железы человека и млекопитающих животных [3].

В связи с этим нами была разработана экспериментальная модель ТИК, в качестве тканевого компонента которой были использованы флотирующие островковоподобные культуры, полученные из ПЖ новорожденных кроликов, и в качестве матричного компонента – коллагенсодержащий гидрогель. Опыты *in vitro* показали сохранность инсулинсекретиру-

ющих  $\beta$ -клеток в образцах ТИК ПЖ на протяжении, по меньшей мере, 14-дневной их инкубации в ростовой среде [4]. Следующим этапом исследования функциональных возможностей полученной ТИК ПЖ явилась ее имплантация лабораторным животным с экспериментальным сахарным диабетом, результаты которой приводятся в настоящей работе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Получение тканеинженерной конструкции поджелудочной железы

Донорами панкреатической ткани служили 1–3-дневные новорожденные кролики породы шиншилла ( $n = 160$ ), которых доставляли из специализированного питомника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Каждая партия животных сопровождалась ветеринарным свидетельством об отсутствии в кролиководческом хозяйстве инфекционных заболеваний.

В качестве тканевого компонента при изготовлении каждого образца ТИК ПЖ использовали флотирующие островковоподобные культуры (ФОК), полученные из 10 ПЖ новорожденных кроликов с помощью описанной нами ранее методики [5]. Формирование ТИК происходило в результате совместной 7–10-суточной инкубации ФОК с ее матричным компонентом – биополимерным микрогетерогенным коллагенсодержащим гидрогелем (БМКГ), в качестве которого применяли отечественный *Сферо*@ГЕЛЬ [6]. С этой целью два миллилитра БМКГ выдавливали из стерильного шприца через силиконизированный пластиковый катетер и равномерно распределяли по дну специальной наклонной культуральной пробирки с горизонтальным плоским дном площадью 10 см<sup>2</sup> (фирма ТТР, Швейцария). Затем взвесь культур с помощью пипетки забирали из культурального флакона и осторожно равномерно наслаивали на биоматрикс, покрывая всю его поверхность. После добавления 5–6 мл ростовой среды 199 пробирку помещали в инкубатор, в котором обеспечивалось культивирование при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Замену закисленной культуральной среды на свежую проводили каждые 2–3 дня.

Наблюдение за формированием ТИК проводили с помощью инвертированного микроскопа Nikon

Eclipse TS 100 путем почти ежедневного мониторинга, и значимые изменения фиксировали с помощью цифровой фотокамеры.

Содержание инсулина в культуральной жидкости определяли с помощью набора для иммуоферментного анализа фирмы DRG (Германия). При этом определяли не только базальную концентрацию гормона, но и ее изменение под влиянием традиционных стимуляторов секреции инсулина: повышенного до 25 ммоль/л содержания глюкозы в культуральной среде (имитация высокого уровня гипергликемии) и теофиллина (10 ммоль/л).

### Подготовка животных с экспериментальным сахарным диабетом

Стабильный сахарный диабет вызывали у крыс линии Вистар с помощью разработанной нами методики дробного введения стрептозотоцина [7]. Всего использовали 40 самцов массой тела 200–240 г, доставленных из питомника лабораторных животных Федерального государственного унитарного предприятия «Опытно-производственное хозяйство «Манихино». Все манипуляции с животными проводили согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986).

Гликемию в капиллярной крови животных определяли с помощью глюкометра One Touch Ultra, кетоновые тела в моче – с помощью визуальных полосок «Урикет-1».

Из 40 животных, подвергшихся индукции сахарного диабета, в опыте использовали 32 крысы с гликемией не менее 20 ммоль/л, зарегистрированной через 2 недели после последней инъекции стрептозотоцина. Соблюдение этих критериев обеспечивает, по нашим данным, отсутствие в дальнейшем спонтанной реверсии диабетического статуса у подопытных и контрольных животных. Отобранных крыс разделили на две равные по количеству и равноценные по среднему содержанию глюкозы в крови группы. В подопытную группу включили 16 крыс, каждой из которых однократно в полость брюшины ввели образец ТИК ПЖ, и контрольную группу составили 16 крыс, которым не проводилось никакого лечения.

Сбор полученного образца ТИК ПЖ проводился *ex tempore* с деликатным применением клеточного скребка, и забранную с помощью силиконизированного катетера суспензию вводили подопытной крысе внутрибрюшинно шприцем через иглу 18G.

Для выявления инсулинсодержащих  $\beta$ -клеток в образцах ТИК ПЖ и в поджелудочной железе крыс-реципиентов применяли иммуногистохимическое окрашивание с использованием моноклональных антител antiinsulin (Sigma).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Формирование ТИК ПЖ

Вскоре после начала совместного культивирования ФОК осаждались на дно культурального флакона, равномерно покрытого БМКГ (рис. 1, а). При этом если в начале инкубации культуры собирались группами, как бы стремясь к определенной кооперации, то в последующие дни они более или менее равномерно распределялись по поверхности биоматрикса

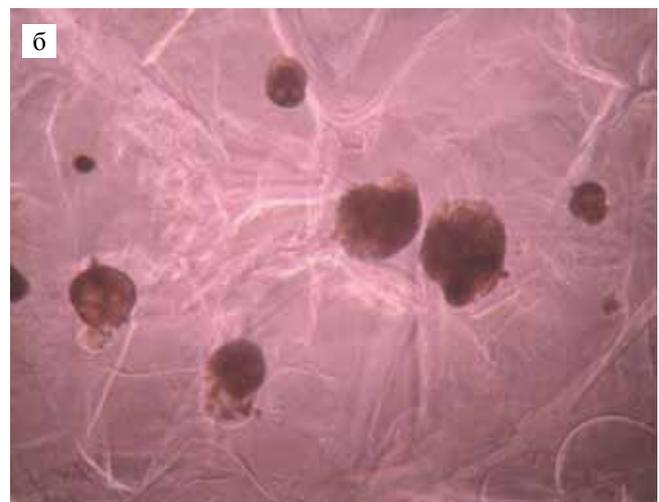
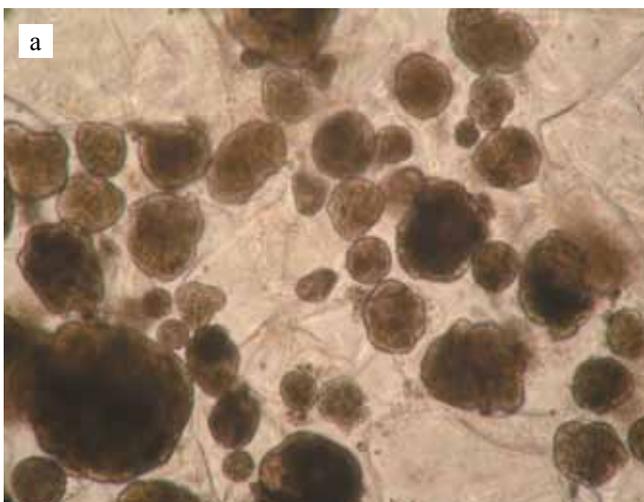


Рис. 1. Осаждение (а) и прикрепление (б) флотирующих островкоподобных культур к поверхности матрикса. Инвертированный микроскоп.  $\times 40$

Fig. 1. Sedimentation (a) and attachment (б) of floating islet-like cultures to the matrix surface. Inverted microscope.  $\times 40$

и, найдя, по-видимому, благоприятные для выживания и функционирования условия, прикреплялись к этому биосовместимому субстрату (рис. 1, б).

При совместной инкубации ФОК и БМКГ, в процессе формирования ТИК ПЖ, отмечалась ожидаемая медленная резорбция основных масс гидрогелевого матрикса с сохранением к 7–10-дневному сроку определенного количества его остатков, на которых плотно и надежно закрепились жизнеспособные культуры (рис. 2).

Создавалось впечатление, что осевшие ФОК расположились на матриксе, как на подложке, которая не только обеспечивает им механическую поддержку,

но и оказывает по отношению к ним определенную трофическую функцию. Это можно объяснить, в частности, наличием в составе биоматрикса *Сфера*®ГЕЛЬ природного коллагена, который, как известно, в норме присутствует в развивающейся поджелудочной железе и участвует в развитии структуры островков, о чем свидетельствует его близость к инокуляции кластеров инсулинопозитивных клеток [8].

Таким образом, морфофункциональный альянс ФОК и БМКГ создал подходящие условия для формирования ТИК ПЖ. При этом, как показали иммуногистохимические исследования, в ТИК ПЖ сохранились инсулиносекретирующие  $\beta$ -клетки (рис. 3).

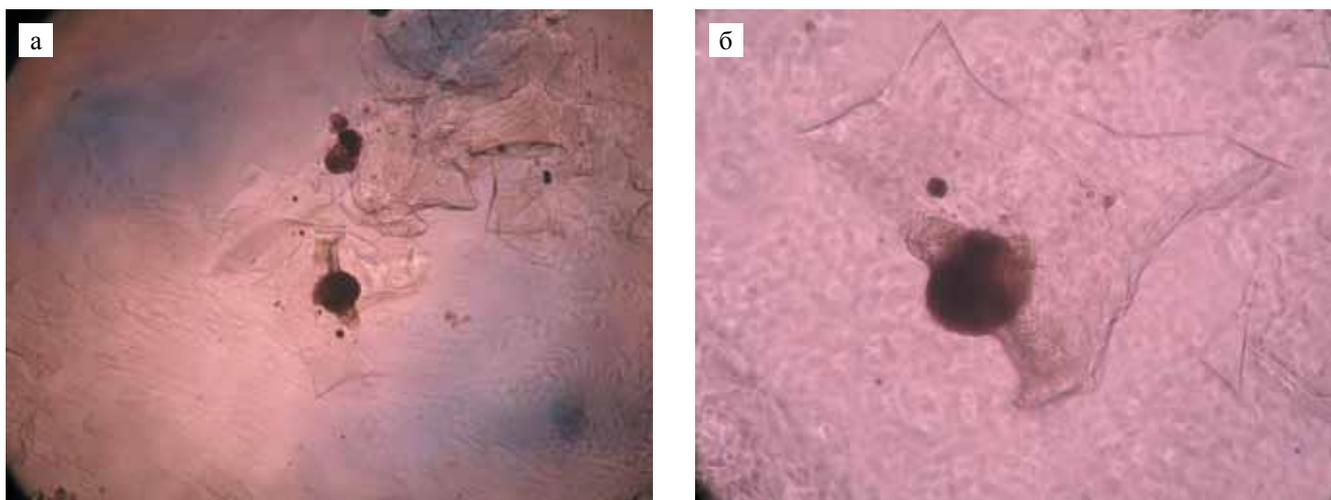


Рис. 2. Формирование тканеинженерной конструкции вследствие стойкого прикрепления островковоподобных культур к матриксу. Инвертированный микроскоп.  $\times 40$  (а);  $\times 100$  (б)

Fig. 2. The formation of tissue-engineered constructs due to persistent attachment the islet cell cultures to matrix. Inverted microscope.  $\times 40$  (a);  $\times 100$  (б)

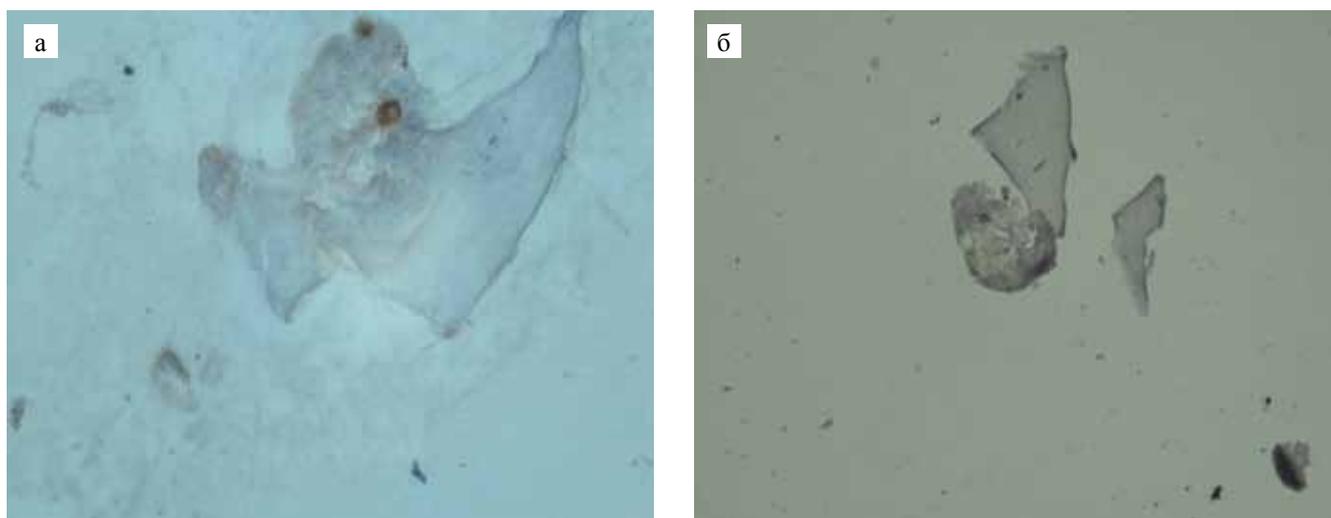


Рис. 3. Тканеинженерная конструкция поджелудочной железы. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину.  $\times 200$  (а);  $\times 100$  (б)

Fig. 3. Tissue engineering pancreatic construct. Immunohistochemical staining with antibodies to insulin.  $\times 200$  (a);  $\times 100$  (б)

Подтверждением наличия значительного количества гормонально-активных  $\beta$ -клеток в тканевом компоненте ТИК ПЖ явились результаты анализа проб культуральной жидкости, взятых при инкубации ТИК ПЖ (рис. 4). На 7-е сутки культивирования базальная концентрация инсулина, которая составила 2380 мкд./мл, после стимуляции «гипергликемическим» уровнем глюкозы (25 ммоль/л) и теофиллином (10 ммоль/л) увеличилась до 3190 мкд./мл.

### Влияние внутрибрюшинной имплантации ТИК ПЖ на течение экспериментального сахарного диабета у лабораторных крыс

Наблюдение за всеми животными и измерение у них гликемии (как подопытных, так и контрольных) продолжалось 8 недель со времени выполнения имплантации ТИК ПЖ. Кроме определения постпрандиальной концентрации глюкозы в капиллярной крови и традиционного взвешивания у крыс с наиболее выраженным диабетическим статусом проводили качественное определение кетоновых тел в моче.

У 14 из 16 крыс подопытной группы после внутрибрюшинного введения ТИК ПЖ уже через 2 недели практически исчезли характерные клинические признаки сахарного диабета, такие как полидипсия, полиурия, диарея, истончение, пожелтение и выпадение шерсти, гиподинамия. Восстановилась прибавка в массе тела, которая по интенсивности даже стала превышать таковую у здоровых интактных животных. При этом у указанных 14 крыс-реципиентов было отмечено существенное снижение уровня гипергликемии, и к исходу 4–5 недель содержание глюкозы в крови снизилось у большинства реципиентов примерно на 10–11 ммоль/л. В дальнейшем гликемия стабилизировалась на уровне, в среднем меньшем почти в 2 раза по сравнению с ее уровнем до имплантации, и к исходу запланированной 8-й недели постимплантационного наблюдения составила в среднем по всей подопытной группе 13,7 ммоль/л (табл. 1), что оказалось намного ниже исходного (перед введением ТИК ПЖ) среднего уровня (25,2 ммоль/л). Высокая степень значимости такого снижения гликемии ( $p < 0,05$ ) была подтверждена с помощью проведенного статистического анализа.

Таким образом, в результате проведения длительного (8 недель) наблюдения за крысами со стабильным экспериментальным сахарным диабетом, которым в полость брюшины имплантировали тканеинженерную конструкцию, состоящую из флотизирующих островкоподобных культур, полученных из поджелудочной железы новорожденных кроликов, и биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля, был получен отчетливый терапевтический эффект. Выраженное антидиабетическое действие выполненной имплантации оказалось



Рис. 4. Результаты стимуляционного теста, выполненного на 7-е сутки инкубации тканеинженерной конструкции поджелудочной железы

Fig. 4. The results of the stimulation test performed on the 7th day of incubation of tissue-engineering pancreatic construct

стойким и продолжительным у 14 из 16 крыс-реципиентов, то есть почти в 90% случаев.

В контрольной группе у всех 16 животных на протяжении срока наблюдения отмечались выраженные клинические признаки сахарного диабета (табл. 2). При этом высота гипергликемии через 2 недели и 8 недель после введения стрептозотоцина практически не изменилась, составив соответственно  $24,8 \pm 2,7$  и  $24 \pm 2$  ммоль/л (различие статистически не значимое,  $p > 0,05$ ). В то же время, несмотря на высокий и длительный срок сохранения стойкого диабетического статуса, ни одна из крыс не погибла. Это можно объяснить тем фактом, что у этих животных на протяжении всего эксперимента, вплоть до его окончания, не была зарегистрирована кетонурия. По-видимому, тяжесть состояния животных была связана не с развитием кетоацидоза, а с гиперосмолярностью крови, обусловленной высокой гипергликемией.

Морфологические исследования ПЖ крыс из контрольной группы (экспериментальный сахарный диабет без лечения) выявили лишь единичные  $\beta$ -клетки в островках, что подтвердило избирательное повреждение  $\beta$ -клеток стрептозотоцином при отсутствии признаков их видимой регенерации. Аналогичный анализ ПЖ подопытных животных с экспериментальным сахарным диабетом из подопытной группы (имплантация ТИК ПЖ), проведенный по окончании 8-недельного опыта, выявил отчетливые морфологические признаки регенерации  $\beta$ -клеток собственной ПЖ железы крыс-реципиентов (рис. 5).

Полученные данные позволили предположить получение комбинированного антидиабетического эффекта внутрибрюшинного введения ТИК ПЖ, обус-

Таблица 1

**Изменение гликемии (ммоль/л) у крыс со стрептозотоциновым диабетом (n = 16) после имплантации тканеинженерной конструкции ПЖ в полость брюшины**  
**Changes in glycemia (mmol/l) in rats with streptozotocin diabetes (n = 16) after implantation of tissue-engineered pancreatic construct into the peritoneal cavity**

№ крысы	Недели до (-) и после (+) имплантации ТИК ПЖ										
	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8
3	21,2	23,9	<b>24,3</b>	21,8	19,9	18,1	16,4	12,3	10,7	10,1	<b>9</b>
4	16,6	25,8	<b>25,7</b>	23,5	19,2	16,1	15,3	14,2	13,9	13,8	<b>14,1</b>
6	25,2	22,9	<b>23,6</b>	16,7	18,4	17,4	15,5	15,4	14	14,9	<b>14,5</b>
7	24,6	25,8	<b>25,7</b>	19,2	15,3	13,9	11,7	14,1	13,2	11,6	<b>9,6</b>
8	24,3	21,6	<b>22</b>	16,5	11,8	10,7	11,5	9,8	10,9	9,9	<b>8,8</b>
10	26,6	22,8	<b>25,1</b>	24,9	22,2	23	20,6	16,9	13,8	11,4	<b>11,9</b>
11	20,3	21,6	<b>22</b>	21,1	19,9	15,8	14,8	14,2	13,9	13,8	<b>12,5</b>
12	27,7	23,1	<b>26</b>	21,4	21	24,1	12,7	13,3	11,6	10,2	<b>10,9</b>
13	16,9	23,2	<b>26,5</b>	25,3	24,9	22,8	22,4	19	18,4	18,1	<b>16,9</b>
15	24,4	23,6	<b>21,1</b>	19,6	14,7	11,9	13,4	11,8	10,1	13,7	<b>10</b>
18	25	24,9	<b>23,2</b>	22,1	24,6	20,7	14	12,8	12,7	14,8	<b>13,3</b>
19	17,7	23,1	<b>26</b>	24,8	21,4	20,7	20,1	16,6	14,3	14,9	<b>15</b>
20	24,4	28,6	<b>31,1</b>	30,3	26,6	20,4	14,7	14,9	15,8	16,1	<b>16,4</b>
21	18,3	24,7	<b>27,2</b>	23,8	22,1	23,4	24,6	22,7	22,1	22,5	<b>22,6</b>
28	23,1	30,2	<b>31,1</b>	30,4	28,2	25	21,1	21,6	21,4	20,9	<b>21</b>
39	23,1	22,2	<b>21,9</b>	18,2	13,1	12,6	14	12,5	13,4	9,8	<b>12,5</b>
M	<b>22,5</b>	<b>24,3</b>	<b>25,2</b>	<b>22,5</b>	<b>20,2</b>	<b>18,5</b>	<b>16,4</b>	<b>15,1</b>	<b>14,4</b>	<b>14,2</b>	<b>13,7</b>
σ	3,5	2,4	3	4,1	4,7	4,7	4	3,5	3,5	3,8	4

Таблица 2

**Изменение гликемии (ммоль/л) у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом (n = 16) без лечения (контрольная группа)**

**Changes in glycemia (mmol/l) in rats with streptozotocin diabetes mellitus (n = 16) without treatment (control group)**

№ крысы	Недели до (-) и после (+) имплантации ТИК ПЖ										
	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8
9	22,2	25,9	<b>26,1</b>	25,8	24	24,5	25,1	25,4	25	24,9	<b>22,2</b>
14	27,7	26	<b>26,9</b>	27,7	25,1	25,5	26,4	25,6	24,1	25,7	<b>25,4</b>
17	22,2	20,8	<b>19,8</b>	21	23,4	24	21,3	23,8	23,2	22	<b>21,3</b>
22	25,6	27,4	<b>28,9</b>	28,6	26,9	27,6	29,2	25,8	27	28,3	<b>26,7</b>
23	23,1	22,9	<b>22,9</b>	21,6	20,7	22,2	21,8	24,2	22,2	24,1	<b>22,5</b>
24	21,4	20,1	<b>22,1</b>	21,7	23,3	24	23,7	26,4	25,7	28,5	<b>25,4</b>
25	28,1	28,5	<b>29</b>	27,2	27,9	27,5	27,9	25,2	25,4	25,9	<b>25,9</b>
26	26,2	28	<b>28,2</b>	28	27,7	25,4	25,8	28,2	26	26,7	<b>25,4</b>
29	25,1	23,3	<b>24</b>	24,5	23,9	22,5	25,4	26,7	25,5	24,4	<b>22,2</b>
32	24,1	24,4	<b>23,6</b>	25,1	24,8	25	25,4	25	24,9	21,2	<b>25,7</b>
34	21,5	23,7	<b>24,1</b>	23,2	23,4	22,8	23,6	24,1	23,7	24,4	<b>23</b>
35	26,9	27,4	<b>26</b>	28,5	27,9	27,5	26,4	25,7	28,5	25,4	<b>26,2</b>
36	20,1	19,6	<b>21,1</b>	22,2	23,4	23,3	23,5	22,9	22,4	19,5	<b>20</b>
37	26,7	24,4	<b>23,9</b>	24,5	27,7	25,6	27	28,2	25,7	26	<b>24,8</b>
38	22,3	23,2	<b>24,4</b>	23,8	21,6	23,8	21,7	23	22,2	24,1	<b>24,1</b>
40	25,1	25,2	<b>26,2</b>	25,3	25	24,5	25,2	25,4	25,9	23,9	<b>24,3</b>
M	<b>24,3</b>	<b>24,4</b>	<b>24,8</b>	<b>24,9</b>	<b>24,8</b>	<b>24,7</b>	<b>25</b>	<b>25,3</b>	<b>24,8</b>	<b>24,7</b>	<b>24</b>
σ	2,5	2,8	2,7	2,6	2,3	1,7	2,3	1,6	1,8	2,4	2

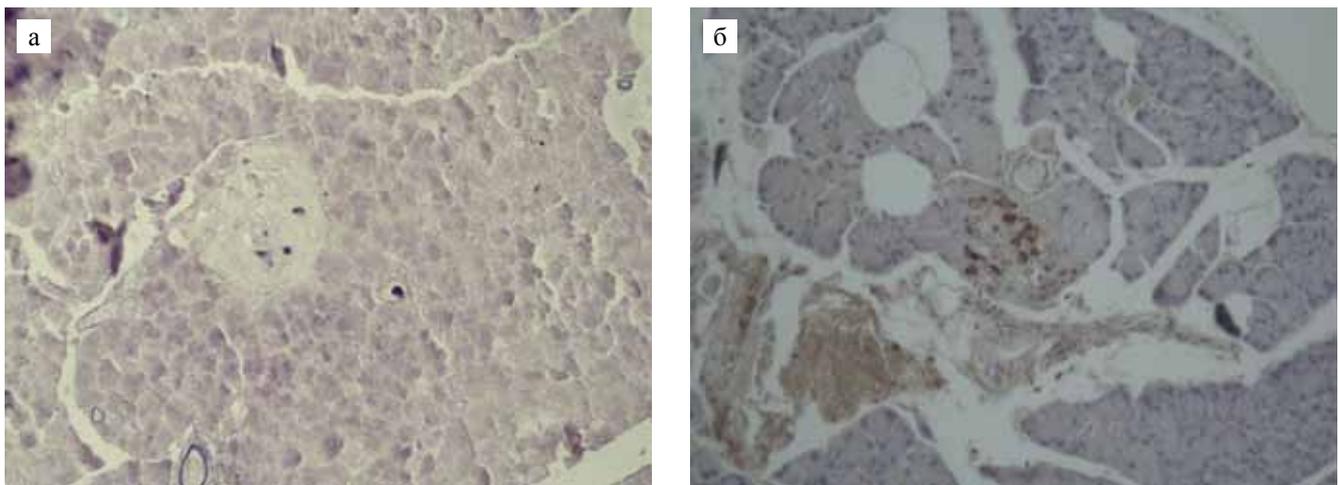


Рис. 5: а – единичные  $\beta$ -клетки (в центре) в ПЖ крысы с сахарным диабетом (контроль),  $\times 200$ ; б – регенерация  $\beta$ -клеток в ПЖ крысы с сахарным диабетом через 8 недель после имплантации тканеинженерной конструкции ПЖ. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину.  $\times 100$

Fig. 5: a – single  $\beta$ -cells (in the center) in pancreas of diabetic rat (control),  $\times 200$ ; б – regeneration of  $\beta$ -cells in pancreas of diabetic rat 8 weeks after implantation of tissue-engineered pancreatic construct. Immunohistochemical staining with antibodies to insulin.  $\times 100$

ловленного как непосредственным функционированием имплантата, так и его стимулирующим влиянием на регенерацию  $\beta$ -клеток в собственных островках крыс-реципиентов. Однако в первые посттрансплантационные недели сахароснижающий эффект обусловлен, скорее всего, только активностью  $\beta$ -клеток, находящихся в составе ТИК ПЖ. Их длительное выживание в организме ксеногенного реципиента объясняется предварительным культивированием *in vitro*, при котором, по-видимому, происходит существенное снижение иммуногенности. Это предположение было подтверждено иммунологами в опытах по совместной инкубации разнообразного набора сывороток людей с прекультивированными островковыми клетками ПЖ новорожденных кроликов [9]. При этом не было отмечено адсорбции иммуноглобулинов, содержащихся в этих сыворотках, на островковых клетках даже в присутствии комплемента человека.

Оценивая значимость полученных нами результатов, следует отметить, что для получения стандартизированной ТИК ПЖ, имеющей стабильный клеточный состав и заданную функциональную активность, использование посмертных донорских органов человека чрезвычайно затруднительно не только вследствие их хронического дефицита, но также из-за неоднородности донорского материала. Индивидуальные различия доноров (возраст, пол, предшествующие заболевания и др.), а также различная степень жизнеспособности и функциональных возможностей островковых клеток изъятых органов, зависящих прежде всего от срока ишемии и анамнестических особенностей донора, не позволяют получить препарат островков, заведомо подходящий для ТИК ПЖ.

Значительно более реальным представляется создание стабильного прототипа ТИК ПЖ с использованием островков животных. Для получения стандартного образца ТИК можно использовать здоровых животных одной линии или породы, одного возраста, пола, содержащихся в одинаковых условиях. Также одинаково минимален будет срок ишемии изъятых органов и обеспечена стандартность всех процедур, применяемых при получении ТИК ПЖ. Кроме того, в перспективе, когда будет показана безопасность применения определенных ксеногенных клеточных препаратов, ТИК ПЖ, содержащие клетки животных, могут найти широкое применение в клинике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После внутрибрюшинной имплантации модели тканеинженерной конструкции поджелудочной железы, сформировавшейся из флотирующих островковоподобных культур поджелудочной железы новорожденных кроликов и биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля, крысам с экспериментальным сахарным диабетом у них происходило выраженное и стойкое снижение уровня гипергликемии. Помимо прямого сахароснижающего действия выявлены признаки регенерации в островках поджелудочной железы крыс-реципиентов, которая приводит к частичному восстановлению пула собственных  $\beta$ -клеток и усилению антидиабетического эффекта.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Maffi P, Secchi A. Clinical results of islet transplantation. *Pharmacol Res.* 2015; 98: 86–91. doi: 10.1016/j.phrs.2015.04.010 CrossRefPubMed.
2. Shapiro AMJ. State of the art of clinical islet transplantation and novel protocols of immunosuppression. *Curr Diabetes Rep.* 2011; 11: 345–354. doi: 10.1007/s11892-011-0217-8 CrossRef.
3. Amer LD, Mahoney MJ, Bryant SJ. Tissue Engineering Approaches to Cell-Based Type 1 Diabetes. *Therapy Tissue Engineering Part B: Reviews.* October 2014; 20 (5): 455–467. doi: 10.1089/ten.teb.2013.0462.
4. Скалецкий НН, Кирсанова ЛА, Севастьянов ВИ. Разработка и экспериментальное исследование тканеинженерных конструкций поджелудочной железы из культур островковых клеток поджелудочной железы и биodeградируемых носителей с целью стимуляции регенерации  $\beta$ -клеток у больных сахарным диабетом. *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том V. 2013 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада. 2014: 140–152. Skaletskiy NN, Kirsanova LA, Sevastyanov VI. Razrabotka i eksperimentalnoe issledovanie tkaneinzhenernykh konstruksiy podzheludochnoy zhelezy iz kultur ostrovkovykh kletok i biodegradiruemyykh nositeley s tselyu stimulatsii regeneratsii  $\beta$ -kletok u bolnykh sakharnym diabetom. *Transplantologia: itogi i perspektivy.* Tom V. 2013 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2014: 140–152.
5. Скалецкая ГН, Севастьянов ВИ. Экспериментальная модель тканеинженерной конструкции поджелудочной железы. *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том IX. 2017 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2018: 283–299. Skaletskaya GN, Sevastyanov VI. Eksperimentalnaya model tkaneinzhenernoy konstruksii podzheludochnoy zhelezy. *Transplantologia: itogi i perspektivy.* Tom IX. 2017 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2018: 283–299.
6. Севастьянов ВИ, Перова НВ. Инъекционный гетерогенный биополимерный гидрогель для заместительной и регенеративной хирургии и способ его получения. Патент РФ № 2433828 (2010). Sevastyanov VI, Perova NV. Inyeksionniy geterogeniyy biopolimerniy gidrogel dlya zamestitelnoy regenerativnoy khirurgii i sposoby ego polucheniya. Patent RF 2433828 (2010).
7. Севастьянов ВИ., Шагидулин МЮ, Скалецкий НН, Перова НВ, Довжик ИА, Готье СВ. Доклинические исследования безопасности и эффективности БМКП для регенерации суставного хряща, печени и поджелудочной железы. *Методические рекомендации по проведению доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов.* Под редакцией акад. В.А. Ткачука. М.: МГУ, 2017. Sevastyanov VI, Shagidulin MYu, Skaletskiy NN, Perova NV, Dovzhik IA, Gautier SV. Doklinicheskiye issledovaniya bezopasnosti i effektivnosti BMKP dlya regeneratsii sustavnogo khryashcha, pecheni i podzheludochnoy zhelezy. *Metodicheskiye rekomendatsii po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy biomeditsinskykh kletochnykh produktov.* Pod red. akad. V.A. Tkachuka. M.: MGU, 2017: 187–255.
8. Cirulli V, Beattie GM, Klier G. Expression and function of  $\alpha(v)\beta(3)$  and  $\alpha(v)\beta(5)$  integrins in the developing pancreas: roles in the adhesion and migration of putative endocrine progenitor cells. *J. Cell Biol.* 2000; 150: 1445–1460.
9. Богданова НБ, Абрамов ВЮ, Скалецкий НН, Петрова ИА, Пушкова ИА, Баранова НВ, Бубенцова ГН. Исследование фиксации сывороточных иммуноглобулинов человека на культивированных островковых клетках поджелудочной железы кролика. *IV Всероссийский съезд трансплантологов.* М., 2008: 227–228. Bogdanova NB, Abramov VYu, Skaletskiy NN, Petrova IA, Pushkova IA, Baranova NV, Bubentsova GN. Issledovanie fiksatsii syvorotochnykh immunoglobulinov cheloveka na kultivirovannykh ostrovkovykh kletkakh podzheludochnoy zhelezy. *IV Vserossiyskiy s'yezd transplantologov.* M., 2008: 227–228.

*Статья поступила в редакцию 17.04.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 17.04.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-112-120

# ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ КОСТНОГО МОЗГА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА Результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования (TAMIS)

*В.В. Комок, Н.С. Буненков, С.А. Белый, В.М. Пизин, В.М. Кондратьев,  
А.В. Дулаев, В.И. Лукашенко, А.Е. Кобак, Т.С. Максимова,  
И.П. Сергиенко, Е.В. Парусова, Л.А. Смирнова, Е.В. Бабенко,  
Б.В. Афанасьев, А.С. Немков, Г.Г. Хубулава*

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

**Цель.** Оценить безопасность трансплантации аутологичных моноклеаров костного мозга при выполнении операции аортокоронарного шунтирования в комбинированном лечении ишемической болезни сердца у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью. **Материалы и методы.** За период с 2013-го по 2016 г. в работу включено 117 пациентов, соответствующих установленным критериям. Рандомизация в группы наблюдения: группа 0 – группа контроля (операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) и интрамиокардиальное введение 0,9% раствора NaCl), группа 1 – операция АКШ и интрамиокардиальное введение аутологичных моноклеаров костного мозга (АМНКМ), группа 2 – операция АКШ, интрамиокардиальное и внутривенное введение АМНКМ. В указанных группах проведена оценка: клинических, лабораторных (КФК МВ, миоглобин, тропонин I, НСТ, Нб, К+, АВС), инструментальных (нагрузочные тесты – ишемические изменения, жизнеугрожающие нарушения ритма, эхокардиография, speckle tracking (оценка степени деформации миокарда) – наличие дополнительных зон гипо-, акинезии, коронарография) данных. Выполнен анализ частоты послеоперационных осложнений (гидроторакс, гидроторакс, нарушения ритма); длительности пребывания в реанимационном отделении, длительности пребывания в стационаре (койко-день) и другие показатели. Через 6 и 12 месяцев оценивали общую летальность, крупные кардиальные события – развитие острого инфаркта миокарда, желудочковые нарушения ритма, онкологическую настороженность. Номер в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02059512. **Результаты.** Статистический анализ показал отсутствие статистически достоверных различий в группах наблюдения по сравниваемым критериям. **Заключение.** Трансплантация аутологичных моноклеаров костного мозга при выполнении операции аортокоронарного шунтирования в комбинированном лечении ишемической болезни сердца является безопасным методом.

*Ключевые слова:* аортокоронарное шунтирование, аутологичные моноклеары костного мозга, реперфузионное повреждение миокарда, ишемическая болезнь сердца, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, сердечная недостаточность, клиническое исследование.

**Для корреспонденции:** Комок Владимир Владимирович. Адрес: 196084, Санкт-Петербург, ул. Смоленская, д. 1, кв. 38.  
Тел. (904) 632-19-00. E-mail: vladimir\_komok@mail.ru

**For correspondence:** Komok Vladimir Vladimirovich. Address: 1, 38, Smolenskaya str., St. Petersburg, 196084, Russian Federation.  
Tel. (904) 632-19-00. E-mail: vladimir\_komok@mail.ru

# ASSESSMENT OF SAFETY OF ADDITIONAL TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW MONONUCLEAR CELLS IN THE COMBINED TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

## Results from a randomized, blind, placebo-controlled trial (TAMIS)

*V.V. Komok, N.S. Bunenkov, S.A. Bely, V.M. Pizin, V.M. Kondratev, A.V. Dulaev, V.I. Lukashenko, A.E. Kobak, T.S. Maksimova, I.P. Sergienko, E.V. Parusova, L.A. Smirnova, E.V. Babenko, B.V. Afanasev, A.S. Nemkov, G.G. Khubulava*  
I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to assess the safety of transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells when performing coronary artery bypass grafting in the combined treatment of ischemic heart disease in patients with coronary and heart failure. **Materials and methods.** During the period from 2013 to 2016 years 117 patients, who meet the established criteria, were included in the work. Randomization was performed in observation groups: group 0 – control group (coronary artery bypass grafting (CABG) and intramyocardial administration of a 0.9% NaCl solution), group 1 – CABG surgery and intramyocardial administration of autologous bone marrow mononuclear cells (ABMMS), group 2 – CABG surgery and intramyocardial and intragraft administration of ABMMS. Clinical, laboratory – CPK MB, myoglobin, troponin I, HCT, Hb, K<sup>+</sup>, ABC; instrumental (stress tests, echocardiography, speckle tracking, coronary angiography) data were evaluated in these groups. The analysis of the frequency of postoperative complications (hydrothorax, hydropericardium, rhythm disturbances) was performed; the length of stay in the intensive care unit, the length of stay in the hospital and other indicators. After 6 and 12 months, the overall mortality was assessed, major cardiac events – the development of acute myocardial infarction, ventricular arrhythmias, oncological alertness. Number in international register clinical trials Clinical Trial.gov Identifier: NCT02059512. **Results.** Statistical analysis showed no statistically significant differences in the observation groups for the compared criteria. **Conclusion.** Transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells during aorto-coronary bypass surgery in the combined treatment of coronary heart disease is a safe method.

*Key words: coronary artery bypass grafting, autologous bone marrow mononuclear cells, reperfusion myocardial damage, ischemic heart disease, diastolic dysfunction of the left ventricular myocardium, heart failure, clinical study.*

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на длительное и успешное изучение регенераторных свойств организма при использовании различных видов клеточного материала, до настоящего момента в научной среде продолжают споры о безопасности применения, в частности, аутологических мононуклеаров костного мозга (АМНКМ) в лечении патологии сердечно-сосудистой системы [1–2].

В рамках рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования TAMIS (Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in the Combined Treatment of Coronary Heart Disease, ClinicalTrial.gov Identifier:NCT02059512) была выполнена комплексная оценка безопасности комбинированного лечения ишемической болезни сердца при сочетании операции аорто-коронарного шунтирования и трансплантации АМНКМ у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью. Исследование проведено после одобрения этического комитета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Работа завершена в

рамках государственного задания ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, грант по теме «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце (2018 г.)».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в рамках данного исследования проанализированы данные 408 пациентов, поступивших в клинику ПСПбГМУ с 2013-го по 2016 год.

Потенциальными участниками данного исследования становились все пациенты, за указанный период времени поступающие в кардиохирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России для планового выполнения операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и имеющие, по данным ангиографического исследования, 3 и более стенозированных коронарных артерий, с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, наличием диастолической дисфункции миокарда левого же-

лудочка, отсутствием дополнительной кардиальной патологии (аневризма левого желудочка, клапанная патология). Окончательное решение о включении каждого конкретного пациента в данное исследование определялось с учетом следующих критериев:

- мужчины и женщины от 18 до 80 лет;
- пациенты со стенокардией напряжения III–IV ФК;
- пациенты, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения:

- непереносимость гепарина и гидроксиэтилкрахмала (HES);
- наличие патологии щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);
- сопутствующая патология с прогнозируемой продолжительностью жизни до 3 лет;
- инфекционные заболевания;
- одновременное участие в другом исследовании;
- беременность;
- тяжелое психическое расстройство;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Учитывая вышеизложенные критерии, в дальнейшую работу включено 117 пациентов.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, функциональному классу стенокардии напряжения и наличию диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, а также таким показателям, как стадия гипертонической болезни, степень артериальной гипертензии, давность анамнеза ИБС и наличие семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), курению, количеству перенесенных ОИМ.

Согласно дизайну исследования, наблюдение проводилось в следующих группах. Группа 0 (46 человек) – группа контроля. Сюда вошли пациенты, которым выполнялась операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) и интрамиокардиальное введение 0,9% раствора NaCl. Группа 1 (34 человека) – пациентам выполнялась операция АКШ и интрамиокардиальное введение АМНКМ. Группа 2 (37 человек) – операция аортокоронарного шунтирования дополнялась интрамиокардиальным и внутришунтовым введением АМНКМ.

Рандомизация в группы наблюдения проведена согласно таблице случайных чисел.

Экسفизия костного мозга производилась в условиях операционной, в положении пациента лежа на спине, под общей анестезией до кожного разреза из грудины, в объеме 70 мл в пакеты для консервации крови «TERUFLEX 450/400» (Terumo). В качестве стабилизатора использовался раствор гепарина 5000 Ед на 100 мл 0,9% раствора NaCl. Таким образом, в одном шприце на 7 мл костного мозга приходилось 3 мл 0,9% раствора NaCl и 150 Ед гепарина (15 Ед/мл).

Мононуклеарная взвесь была получена методом осаждения в градиенте плотности гидроксиэтилкрахмала.

С помощью плазмэкстрактора выполнялось последовательное удаление жировых включений, плазмы, эритроцитов.

Перед трансплантацией осуществлялась дополнительная очистка мононуклеарной фракции при помощи стандартной системы для переливания крови и кровезаменителей с нейлоновым жидкостным микрофильтром с минимально возможным диаметром ячейки 200 мкм.

Оценка клеточного состава мононуклеарной фракции производилась с помощью цитофлуориметрии.

Указанные действия проводились параллельно с выполнением основного этапа оперативного вмешательства.

Мононуклеарная фракция была готова к моменту наложения дистальных анастомозов на коронарные артерии.

Внутришунтовое введение АМНКМ проводилось после наложения дистальных анастомозов по 5 мл на 1 шунт, экспозиция 15 минут.

Интрамиокардиальная трансплантация осуществлялась трансэпикардиально по 0,2 мл на 1 см<sup>2</sup>, 1 мл 5 точек, всего 10 точек в бассейне кровоснабжения левой коронарной артерии от проксимальных до дистальных участков.

На разных этапах проведения работы потери в группах составили: в группе 0 – 10 человек, в группе 1 – 3 человека, в группе 2 – 3 человека. Это те пациенты, с которыми не удалось связаться через 12 месяцев после проведенного хирургического лечения, и соответственно, какая-либо информация по ним отсутствует. Повторно были обследованы: в группе 0 – 36 человек, в группе 1 – 25 человек, в группе 2 – 23 человека. С целью получения максимально достоверного результата статистический анализ сравниваемых параметров был проведен именно на этом объеме материала. Остальные пациенты чувствуют себя удовлетворительно, но по различным причинам повторно обследованы не были.

Согласно дизайну исследования, была проведена оценка следующих параметров: оценка риска неблагоприятного исхода предстоящего оперативного вмешательства по шкале EuroScore II; оценка интраоперационных показателей – активированное время свертывания (АВС), гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), K+ по окончании искусственного кровообращения (ИК) и по окончании операции; восстановление сердечного ритма по завершении основного этапа операции (дефибрилляция/ самостоятельное восстановление); время ИК; время аноксии; объем отделяемого по дренажам в 1-е и 2-е сутки послеоперационного периода; уровень КФК МВ, миоглобина, тропонина I в 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода;

параметры ЭХОКГ и speckle tracking на 7–14-е сутки послеоперационного периода (оценка сократительной способности миокарда – наличие дополнительных зон гипо-, акинезии по сравнению с исходными данными); частота послеоперационных осложнений (гидроторакс, гидроперикард, нарушения ритма); длительность пребывания в реанимационном отделении; длительность пребывания в стационаре (койко-день).

В качестве интегральных показателей оценивались общая летальность, возникновение жизнеугрожающих состояний (развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ), желудочковых нарушений ритма, онкологическая настороженность) в сроки наблюдения 6 и 12 месяцев от момента хирургического вмешательства.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Работа проведена после утверждения протокола этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

Полученные данные были обработаны с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 7.0). Расчеты произведены с учетом исключения пропусков, которые не учитывались при формировании выводов.

Для определения метода статистической обработки получаемых данных первоначально произведена оценка распределения (нормальное/ненормальное). Методы непараметрической статистики были применены для анализа данных, имеющих распределение, отличное от нормального.

Качественные показатели рассчитаны при помощи критериев Пирсона ( $\chi^2$ ) и Фишера.

Количественные показатели оценены критериями Краскела–Уоллиса и Вилкоксона.

Для выявления определенных факторов тяжести и исследования однородности данных проведен факторный анализ.

Дискриминантный анализ применен для исследования ведущих характеристик, определяющих дифференцировку между группами.

Для анализа дисперсии с учетом различных факторов использовалась модель дисперсионного анализа для зависимых выборок – Repeated Measures ANOVA.

Для оценки статистической достоверности получаемых выводов использовалась величина  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно SYNTAX Score, степень выраженности коронарной патологии была сходной в группах наблюдения ( $p = 0,97$ ). По данным шкалы EuroScore II, пациенты не отличались по риску неблагоприятного исхода предстоящего оперативного вмешательства ( $p = 0,24$ ). Всем пациентам выполнено коронарное шунтирование с количеством дистальных анастомозов в среднем 3,2 в группах наблюдения. Исходная фракция выброса левого желудочка в группах наблюдения в среднем составила 56,6–62,1%.

По объему и особенностям оперативного вмешательства не отмечено достоверных отличий в группах.

Оценка безопасности трансплантации АМНKM как дополнительной методики оперативного вмешательства была проведена по изложенным ниже критериям.

Данные динамики интраоперационных показателей ABC, Hb, Ht,  $K^+$  по окончании искусственного кровообращения и в конце оперативного вмешательства не имели достоверного статистического различия в группах наблюдения ( $p = 0,6$ ) (рис. 1).

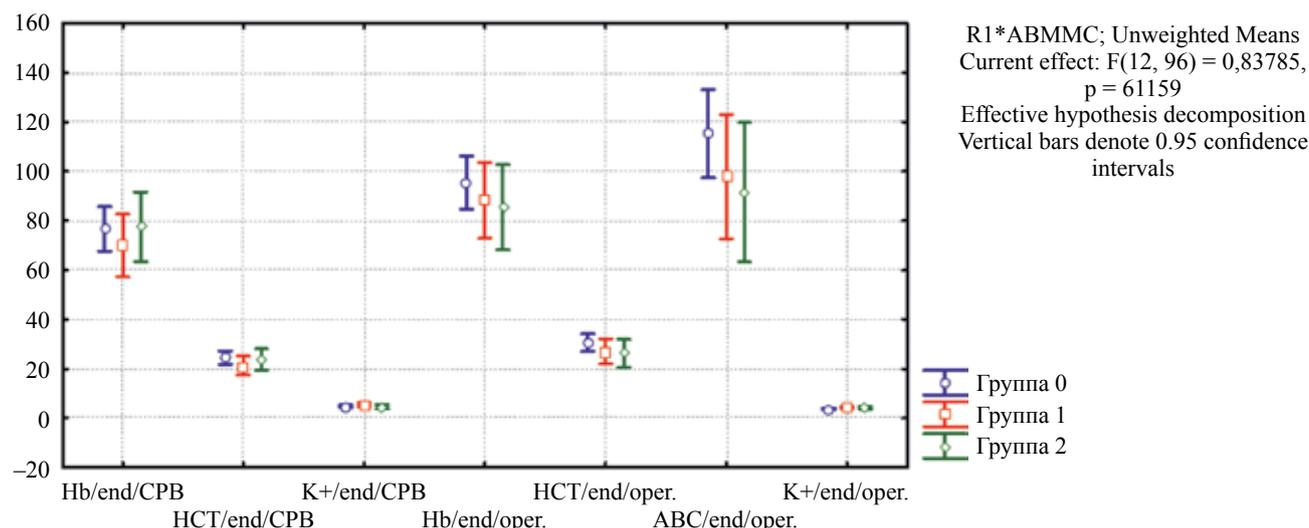


Рис. 1. График динамики интраоперационных показателей ABC; Hb, Ht,  $K^+$  на момент окончания ИК и в конце оперативного вмешательства: ABC – активированное время свертывания; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит;  $K^+$  – калий; end CPB – показатель в конце искусственного кровообращения; end oper – показатель в конце операции

Fig. 1. Graph of the dynamics of intra-operative indicators ABC; Hb, Ht,  $K^+$  at the time of termination of CPB and at the end of surgical intervention

Такие данные, как восстановление сердечного ритма после завершения основного этапа оперативного вмешательства (самостоятельное/дефибрилляция), время искусственного кровообращения, также не имели достоверной статистической разницы в группах наблюдения.

Динамика отделяемого по дренажам в 1-е и 2-е сутки представлена на рис. 2 ( $p = 0,3$ ).

На 2-е сутки послеоперационного периода с уменьшением объема отделяемого дренажи удалялись.

Динамика тропонина I, КФК МВ, миоглобина на первые сутки, и далее на третьи сутки послеоперационного периода не имела статистически достоверных различий в группах наблюдения ( $p = 0,6$ ) (рис. 3).

Данные ЭХОКГ на 7–14-е сутки послеоперационного периода подтвердили отсутствие дополнительного повреждающего воздействия, в том числе в отношении синдрома ишемии–реперфузии, костномозговых клеток как при интрамиокар-

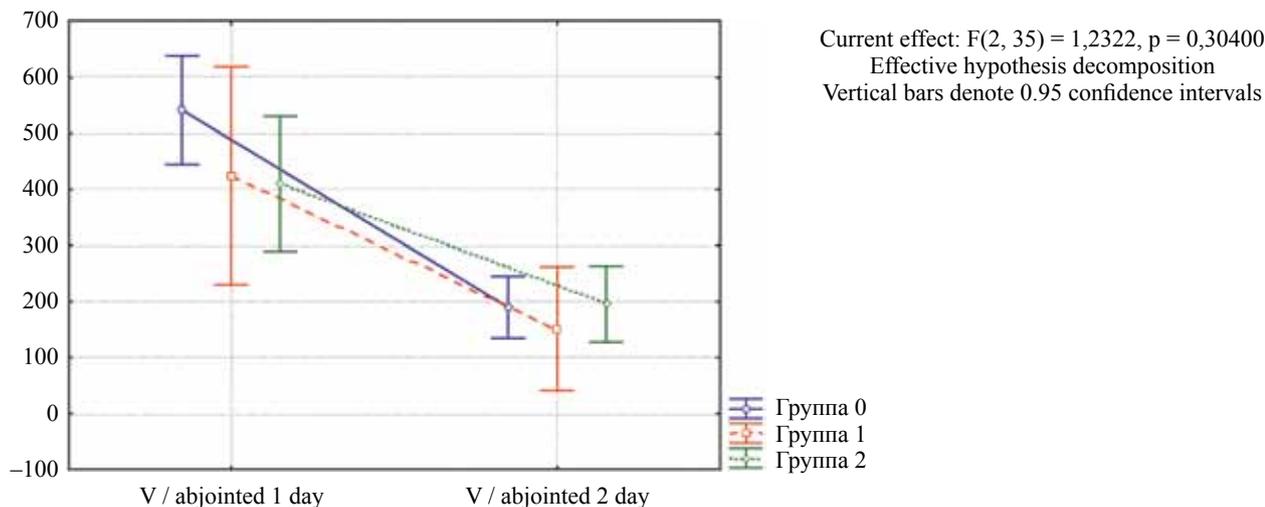


Рис. 2. График динамики отделяемого по дренажам в 1-е и 2-е сутки послеоперационного периода: V abjoined 1 day – объем отделяемого, 1-е сутки послеоперационного периода; V abjoined 2 day – объем отделяемого, 2-е сутки послеоперационного периода

Fig. 2. Graph of the dynamics of discharge by drainage in the 1st and 2nd day of the postoperative period

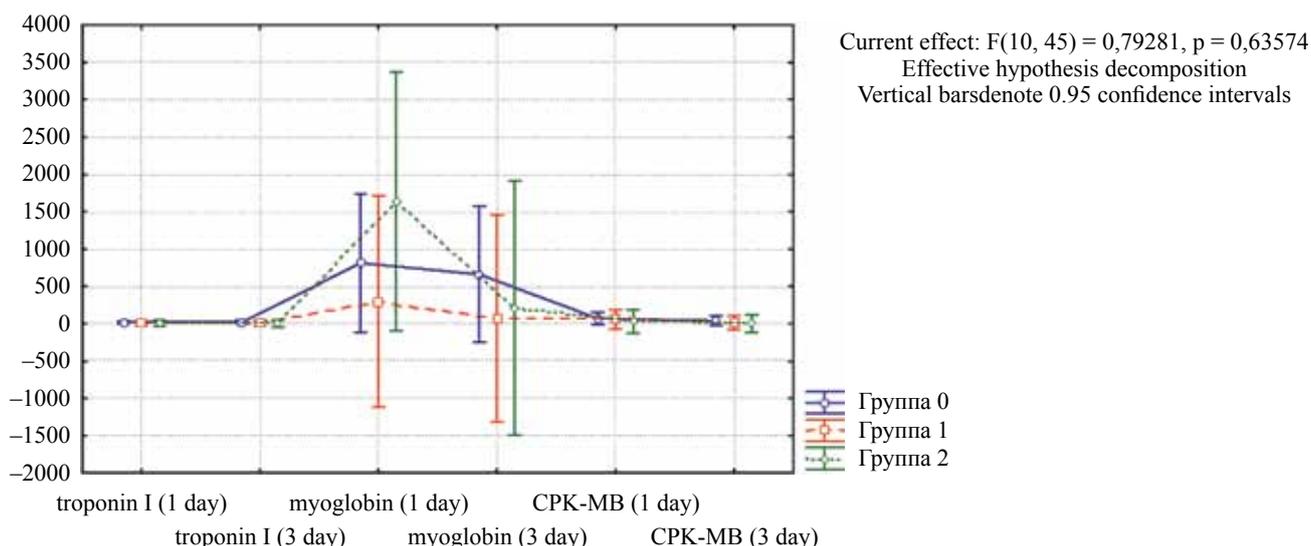


Рис. 3. График динамики маркеров повреждения миокарда в группах наблюдения на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода: Тропонин I – тропонин I; Миоглобин – миоглобин; CPK-MB – КФК-MB; 1 day/3 day – 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода

Fig. 3. Graph of the dynamics of markers of myocardial damage in the observation groups on days 1 and 3 of the postoperative period

диальном, так и при внутрисосудистом введении ( $p > 0,05$ ). Дополнительные зоны гипо-, акинезии по сравнению с исходными данными зарегистрированы не были, что подтверждено в том числе при проведении speckle tracking, за исключением 2 пациентов из контрольной группы, перенесших интраоперационный ОИМ. Клинический пример данных speckle tracking и его соотношение с исходным поражением сосудов коронарного русла и объемом оперативного вмешательства представлен на рис. 4.

Частота встречаемости осложнений в послеоперационном периоде в группах наблюдения представлена в табл. 1.

Также не было отмечено каких-либо масштабных кардиальных событий, как то: переносимый интраоперационный ОИМ, связанный с введением клеточного материала.

Длительность пребывания в реанимационном отделении (РО) в послеоперационном периоде, в стационаре (койко-день) также не имела статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

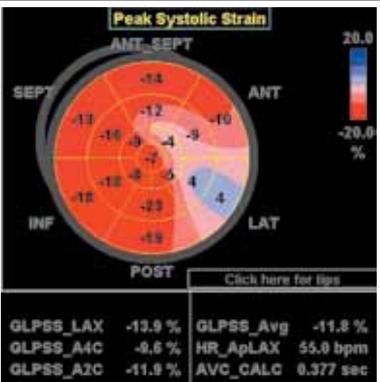
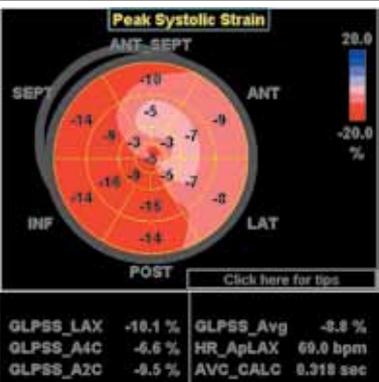
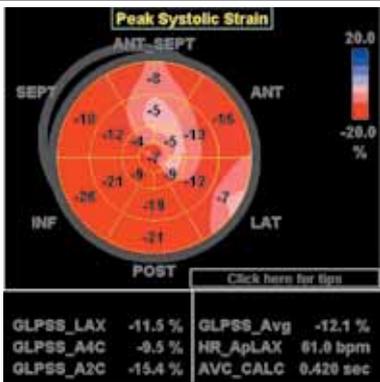
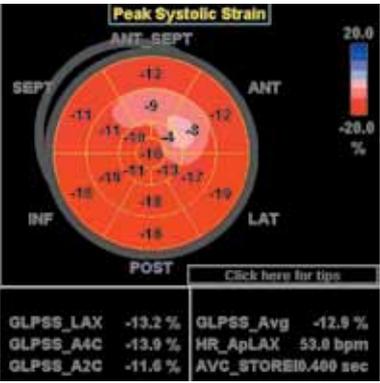
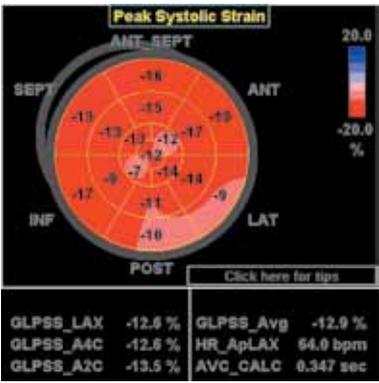
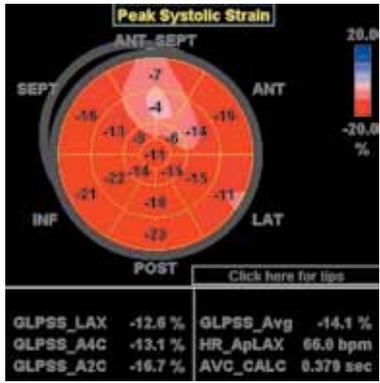
Исходные данные	12-е сутки послеоперационного периода	Через 12 мес. после операции
		
<p>Пациент М. КГ: ПМЖВ ЛКА – ср/3, ДА ПМЖВ ЛКА – устье, ОВ ЛКА – пр/3, ПКА – устье. Тип правый. Диффузные изменения в коронарных артериях. Syntax Score 33,5  <b>Операция:</b> МКШ ПМЖВ ЛКА, АКШ ВТК ОВ ЛКА, ПКА. Интрамиокардиальное введение 0,9% раствора NaCl.            Аноксия – 64 мин. Время ИК – 138 мин</p>		
Исходные данные	12-е сутки послеоперационного периода	Через 12 мес. после операции
		
<p>Пациент Д. КГ: ПМЖВ ЛКА – пр/3, ВТК ОВ ЛКА – ср/3, ПКА – ср/3. Тип правый. Диффузные изменения в коронарных артериях. Syntax Score 31  <b>Операция:</b> МКШ ПМЖВ ЛКА, ПКА, ЗМЖВ ОВ ЛКА Интрамиокардиальное введение АМНКМ, бассейн ПМЖВ ЛКА.            Аноксия – 65мин. Время ИК – 124 мин</p>		

Рис. 4. Динамика показателей speckle tracking ЭХО КГ. ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ДА ПМЖВ ЛКА – диагональная артерия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ВТК ОВ ЛКА – ветвь тупого края огибающей ветви левой коронарной артерии; ЗМЖВ ОВ ЛКА – задняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия; АКШ – аортокоронарный шунт; МКШ – маммаро-коронарный шунт; пр/3 – проксимальная треть; ср/3 – средняя треть

Fig. 4. Dynamics of indicators of speckle tracking. Coronary angiography: LAD – the middle third, diagonal branch LAD – proximal third; LCX – proximal third; RCA – proximal third. Right type. Diffuse changes in the coronary arteries

Таблица 1

**Частота осложнений послеоперационного периода в группах наблюдения**  
**The frequency of postoperative complications in the observation groups**

	Группа 0 n = 36		Группа 1 n = 25		Группа 2 n = 23		р
Гидроторакс, n/%	3	8,1	4	16	3	13,04	0,6
Гидроперикард, n/%	0	–	1	4	2	8,7	0,2
Рестернотомия, n/%	1	2,7	1	4	0	–	0,6
Нарушения ритма сердца в послеоперационном периоде, n/%							>0,05
ФП	8	21,6	4	16	9	39,1	
ТП	4	10,8	0	–	0	–	

*Примечание.* ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий.

*Note.* AF – atrial fibrillation, AF – atrial flutter.

Таблица 2

**Длительность пребывания пациентов в реанимационном отделении, в клинике**  
**Duration of stay of patients in the intensive care unit, in the clinic**

	Группа 0 n = 36		Группа 1 n = 25		Группа 2 n = 23		р
Длительность пребывания в РО (дни)*	3,9±2,2	2–14	3,1 ± 1,7	2–8	3,3 ± 1,8	2–10	0,1
Койко-день*	36,8 ± 11,2	14–68	32,8 ± 13,9	17–72	38,4 ± 15,2	19–78	0,1

*Примечание.* \* – ср. знач ± St.Dev./интервал.

*Note.* \* – Average value ± St.Dev./interval.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования в отношении трансплантации различного вида клеточного материала у пациентов с ИБС продолжаются уже более 15 лет. Однако ряд вопросов обсуждается до настоящего времени. Безопасность трансплантации костномозговых клеток при выполнении АКШ подтверждается в работах Lehtinen [13]. Исследование по оценке безопасности и эффективности применения комбинированного лечения (коронарного шунтирования и интрамиокардиального введения стволовых клеток CD133+) проведено в кардиохирургическом центре Ростока (PERFECT trial) [14]. Авторами не было обнаружено осложнений, связанных с комбинированным лечением. Отчетливый эффект проводимой терапии отмечен в группе наиболее тяжелых больных, с выраженной сердечной недостаточностью.

Среди них можно выделить следующие: безопасность трансплантации, тип клеточного материала, методика выделения необходимой фракции, способ применения, объем вводимых клеток. К настоящему моменту каждому из этих вопросов посвящены десятки исследований. Но тем не менее однозначного ответа не получено. Именно поэтому, с учетом опыта использования АМНКМ в комплексной терапии па-

циентов с различной кардиальной патологией [3–8] с 2003 года, было принято решение о проведении рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования. Работа получила международную регистрацию ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT02059512 и проведена согласно утвержденному протоколу. Следует отметить, что исследований, оценивающих эффект клеточной терапии и аортокоронарного шунтирования у больных с сохранной фракцией изгнания, ранее не проводилось в рандомизированных исследованиях.

Обозначенная в данной статье тема является одним из разделов работы по оценке безопасности и эффективности трансплантации АМНКМ у пациентов с ИБС, осложненной наличием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Основу составила комплексная оценка безопасности различных показателей, как на этапе рандомизации пациентов, так и далее в интраоперационном и послеоперационном ведении пациентов. Особое внимание было уделено интраоперационным показателям гемодинамики, лабораторным показателям, связанным с проведением искусственного кровообращения и анестезиологического пособия, проявлению системной воспалительной реакции, а также оценке

синдрома ишемии–реперфузии, в том числе с помощью тканевой доплерометрии speckle tracking. Указанная методика speckle tracking ЭХОКГ анализирует количественную оценку функции миокарда путем математического анализа движения отдельных сегментов левого желудочка в разные фазы сердечного цикла. Проведенные исследования показали большую чувствительность данной методики к ранним изменениям сократимости левого желудочка [9–11]. Указанные данные подтверждены в ходе нашей работы.

Согласно литературным данным, частота встречаемости указанных осложнений при подобных операциях варьирует:  $30 \pm 10\%$ .

Согласно

$$n_1 = kn_2, \quad n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\varepsilon - \delta)^2} \left[ \frac{p_1(1-p_1)}{k} + p_2(1-p_2) \right].$$

Обозначим через  $n_1$  объем выборки,  $n_2$  – объем выборки в контроле. В тестовой группе наблюдений в  $k = 2/3$  раз больше. Разность тестовой и контрольной частот  $\varepsilon = p_1 - p_2$  [15].

Соответственно, при  $p_1 = 0,2$ ,  $p_2 = 0,4$ ,  $\delta = 0,1$  и получаем  $n_1 = 49,5$ ,  $n_2 = 33$ . На практике размер контрольной группы равнялся 36, двух тестовых  $25 + 25 = 50$ .

Нулевая гипотеза состоит в том, что частота осложнений в тестовой выборке не превышает частоты в контрольной выборке с пределом эквивалентности  $\delta$ , то есть  $H_0: p_1 < p_2 + \delta$ . Меньше может быть сколько угодно. Альтернативная гипотеза означает, что частота осложнений в тестовой выборке значительно выше контрольной. Соответственно, указанные статистические показатели обладают достоверностью.

## ВЫВОДЫ

Исследование TAMIS показало безопасность дополнительной трансплантации АМНКМ (интрамиокардиальной и/или внутрисосудистой) при выполнении операции аортокоронарного шунтирования.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wahid FSA, Ismail NA, Wan Jamaludin WF, Muhamad NA, Mohamad Idris MA, Lai NM. Efficacy and Safety of Autologous Cell-based Therapy in Patients with No-option Critical Limb Ischaemia: A Meta-Analysis. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018; 13 (4): 265–283.
2. Li R, Li XM, Chen JR. Clinical efficacy and safety of autologous stem cell transplantation for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Aug 1; 12: 1171–1189.
3. Nemkov A, Sedov V, Belyi S, Rizkova D, Nesteruk J, Lukashenko V et al. Changes of myocardial viability according to positron emission tomography after intracoronary application of stem bone marrow cells. *The Journal of cardio-vascular surgery*. 2014 April; 55 (suppl 2 to № 2): 57–58.
4. Нестерук ЮА, Немков АС, Белый СА, Рыжкова ДВ, Калениченко АВ, Комок ВВ. Оценка динамики кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13; 3 (51): 23–28. Nesteruk YuA, Nemkov AS, Belyj SA, Ryzhkova DV, Kalenichenko AV, Komok VV. Ocenka dinamiki krovosnabzheniya i metabolizma miokarda posle intrakoronarnogo vvedeniya autologichnyh mononuklearov kostnogo mozga. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocykulyaciya*. 2014; 13; 3 (51): 23–28.
5. Комок ВВ, Белый СА, Гриненко ОА, Немков АС. Клеточные технологии в комбинированном лечении ишемической болезни сердца. *Практическая медицина*. 2015; 3–2 (88): 10–16. Komok VV, Belyj SA, Grinenko OA, Nemkov AS. Kletochnye tekhnologii v kombinirovannom lechenii ishemicheskoy bolezni serdca. *Prakticheskaya medicina*. 2015; 3–2 (88): 10–16.
6. Немков АС, Белый СА, Комок ВВ, Атмадзас КА, Филатов ВИ, Рыжкова ДВ. Имплантация аутологичных мононуклеаров костного мозга как первый этап комплексного хирургического лечения ишемической болезни сердца в сочетании с аортокоронарным шунтированием (клиническое многолетнее наблюдение). *Вестник хирургии имени Грекова*. 2015; 174.6: 85–88. Nemkov AS, Belyj SA, Komok VV, Atmadzas KA, Filatov VI, Ryzhkova DV. Implantaciya autologichnyh mononuklearov kostnogo mozga kak pervyj etap kompleksnogo hirurgicheskogo lecheniya ishemicheskoy bolezni serdca v sochetanii s aortokoronarnym shuntirovaniem (klinicheskoe mnogoletnee nablyudenie). *Vestnik hirurgii imeni Grekova*. 2015; 174.6: 85–88.
7. Nemkov A, Belyi S, Komok V, Grinenko O, Bunenkov N. Correction of coronary endothelial dysfunction is a possible accessory mechanism for cellular therapy of the heart. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016 June; 5 (2): 33–39.
8. Белый СА, Комок ВВ. Клеточная терапия ХСН – современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2018; 58 (S4): 46–54. Belyj SA, Komok VV. Kletochnaya terapiya HSN – sovremennoe sostoyanie problemy. *Kardiologiya*. 2018; 58 (S4): 46–54. DOI: 10.18087/cardio.2442.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16 (3): 233–270.
10. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016; 37 (15): 1196–1207.

11. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21 (10): 1138–1144.
12. Franchi F, Cameli M, Taccone FS. Assessment of left ventricular ejection fraction in critically ill patients at the time of speckle tracking echocardiography: intensivists in training for echocardiography versus experienced operators. *Minerva Anesthesiol.* 2018 Nov; 84 (11): 1270–1278. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12249-8.
13. Lehtinen M, Pätälä T, Vento A. Prospective, randomized, double-blinded trial of bone marrow cell transplantation combined with coronary surgery – perioperative safety study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 19 (2014): 990–996. DOI:10.1093/icvts/ivu265.
14. Steinhoff G, Nesteruk J, Wolfien M. Cardiac Function Improvement and Bone Marrow Response – Outcome Analysis of the Randomized PERFECT Phase III Clinical Trial of Intramyocardial CD133+ Application After Myocardial Infarction. *EBioMedicine.* 2017 Aug; 22: 208–224. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.07.022.
15. Sample Size Calculation in Clinical Research. Eds. Shein Chung Chow. 2008 by Taylor and Francis Group, LLC.

*Статья поступила в редакцию 10.01.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 10.01.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-121-124

## РЕГРЕССИЯ САРКОМЫ КАПОШИ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ m-TOR И ПОЛНОЙ ОТМЕНЫ ИММУНОСУПРЕССИИ У РЕЦИПИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*А.Д. Сапожников<sup>1</sup>, А.Д. Перлина<sup>2</sup>, И.Н. Дымков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Представлен случай наблюдения пациента, у которого после трансплантации почки развилась саркома Капоши. С целью ее лечения были применены конверсия с такролимуса на эверолимус, курсы введения проспидина, в целом уменьшена напряженность иммуносупрессивной терапии. Устойчивая ремиссия достигнута лишь после удаления почечного трансплантата и полного отказа от иммуносупрессивной терапии.

*Ключевые слова:* саркома Капоши, трансплантация почки, ингибиторы кальциневрина, эверолимус.

## KAPOSI'S SARCOMA REGRESSION AFTER LONG TERM TREATMENT OF m-TOR INHIBITORS AND CANCELLATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENT AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

*A.D. Sapozhnikov<sup>1</sup>, A.D. Perlina<sup>2</sup>, I.N. Dymkov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Volgograd state medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

<sup>2</sup> M.F. Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

A case of observation of a patient who developed Kaposi's sarcoma after kidney transplantation is presented. For the purpose of its treatment, conversion from tacrolimus to everolimus, courses of administration of prospidin were applied, in General, the intensity of immunosuppressive therapy was reduced. Stable remission was achieved only after removal of the renal transplant and complete withdrawal of immunosuppressive therapy.

*Key words:* Kaposi's sarcoma, kidney transplantation, calcineurin inhibitors, everolimus.

### ВВЕДЕНИЕ

Саркома Капоши (СК) после трансплантации органов развивается гораздо чаще, чем в общей попу-

ляции, что обусловлено применением ряда иммуносупрессивных лекарственных препаратов и нередко ассоциируется с наличием у пациента вируса герпеса

**Для корреспонденции:** Сапожников Аркадий Давидович. Адрес: 404120, Волгоградская область, г. Волжский, ул. им. генерала Карбышева, д. 86. Тел. (8443) 27-44-77. E-mail: dvperlin@mail.ru

**For correspondence:** Sapozhnikov Arkady Davidovich. Address: 86, General Karbishev Str., Volzhsky city, Volgograd reg., 404120, Russian Federation. Tel. (8443) 27-44-77. E-mail: dvperlin@mail.ru

человека 8-го типа. Попытки лечения СК порой обречены на неудачу до тех пор, пока радикально не изменится характер иммуносупрессивной терапии. Мы ранее сообщали о случае развития СК у больного после трансплантации почки и наших действиях по ее искоренению. Это наблюдение получило свое развитие, о чем мы хотим поделиться в данном сообщении.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

У мужчины 1968 года рождения в 2005 году выявлен хронический гломерулонефрит, артериальная гипертензия достигала 180/100 мм рт. ст. К 2012 году хроническая болезнь почек (ХБП) перешла в терминальную стадию, и 02.04.2013 года была выполнена аллотрансплантация трупной почки от асистолического донора. Функция трансплантата немедленная. Применялась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия такролимусом, микофеноловой кислотой, метилпреднизолоном. Криз отторжения трансплантата, возникший на 16-е сутки, купирован пульс-терапией метилпреднизолоном.

СК проявилась через пять месяцев после трансплантации почки в виде множественных багрово-коричневых полиморфных пятен, возвышающихся над уровнем кожи, локализующихся повсеместно, но наиболее выраженных на коже лица. На лице образовались и быстро прогрессировали гипертрофические разрастания (рис. 1). Была заподозрена СК. При биопсии этих образований диагноз СК был подтвержден.

С целью подавления активной сосудистой пролиферации мы произвели конверсию иммуносупрессивной терапии: такролимус был отменен, а назначен

эверолимус в дозе 3,5 мг в сутки с последующим поддержанием концентрации эверолимуса в крови в пределах 4–8 нг/мл. Эффект по уменьшению пролиферативных изменений в коже от применения эверолимуса был невыраженным, более того, через два месяца после конверсии возникла протеинурия 0,5 г в сутки, которая еще через месяц достигла 2,4 г в сутки. Увеличение дозы метилпреднизолона несколько сократило протеинурию, но скорость клубочковой фильтрации стала уменьшаться и к июню 2015 г. составила 28 мл/мин. Явно недостаточная для сохранения трансплантата иммуносупрессивная терапия вынудила добавить к лечению такролимус до достижения его концентрации в крови 4–5 нг/мл.

В июле и сентябре 2015 года дополнительно проведено два курса лечения проспидином в суммарной дозе 2 г. Данные меры замедлили образование новых пигментных разрастаний на коже, в некоторых местах даже замечен частичный регресс пролиферации. Тем не менее протеинурия персистировала, а скорость клубочковой фильтрации постепенно снижалась и к июню 2017 года достигла 9 мл/мин.

Учитывая утрату функции почечного трансплантата и отсутствие ощутимого эффекта от лечения СК, 02.06.2017 г. произведена трансплантатэктомия и отмена иммуносупрессивной терапии, продолжено лечение программным гемодиализом. В дальнейшем, как ожидалось, отмечено обратное развитие пролиферативных и пигментных изменений в коже, наиболее крупные разрастания на лице удалены (рис. 2). На фоне быстрой регрессии заболевания пациент настаивает на повторном включении в лист ожидания трансплантации почки.



Рис. 1. Прогрессирующие разрастания на лице пациента М. на фоне иммуносупрессивной терапии такролимусом и микофенолатами в сентябре 2014 года

Fig. 1. Progressive growths on the face of patient M. against the background of immunosuppressive therapy with tacrolimus and mycophenolates in September 2014



Рис. 2. Пациент М. в январе 2018 года, через 7 месяцев после отмены иммуносупрессивной терапии

Fig. 2. Patient M. in January 2018, 7 months after the withdrawal of immunosuppressive therapy

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное наблюдение четко указывает на прямую зависимость активности СК от иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Мы наблюдали СК у 5 пациентов после 416 трансплантаций почки. Некоторые авторы указывают и более высокую частоту развития заболевания: 15 случаев из 718 трансплантаций [1], в то же время в последние годы отмечено снижение частоты СК после пересадки солидных органов [2, 3]. Помимо кожных проявлений возможны и другие локализации патологического процесса, например в легких [4], веке [5]. Вероятность возникновения СК возросла с расширенным применением после трансплантации ингибиторов кальциневрина: циклоспорина А и такролимуса. В данном наблюдении достигнут некоторый эффект от конверсии с ингибиторов кальциневрина на ингибиторы m-TOR (сиролимус, эверолимус), этот же феномен описан для уменьшения риска развития раковых опухолей кожных локализаций [6].

В приведенном примере лечебные мероприятия, проводимые на фоне иммуносупрессивной терапии, не позволили ликвидировать кожные проявления СК. Лишь последующая трансплантэктомия и отказ от иммуносупрессии дали возможность достичь реальной регрессии.

Определенный оптимизм вселяют исследования о возможности повторных трансплантаций почки у таких пациентов [7, 8]. Показано, что риск возникновения рецидива СК после повторных трансплантаций невысок в случае достижения устойчивой ремиссии в период отсутствия трансплантата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение эверолимуса, а также противоопухолевых лекарственных препаратов (проспидин) имеет определенную эффективность при лечении больных СК, индуцированной иммуносупрессивной терапией после трансплантации почки. Наилучший эффект лечения СК в настоящее время достигается

отменой ингибиторов кальциневрина, однако при этом у реципиентов почечного трансплантата может возникать значительная протеинурия, отторжение и утрата функции трансплантата. Исследования методов лечения СК должны быть продолжены, особенно в части вероятности ее рецидивирования после повторных трансплантаций органов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ватазин АВ, Молочков ВА, Казанцева ИА, ЩербакOVA ЕО, Прокопенко ЕИ, Пасов СА и др. Саркома Капоши у больных после трансплантации почки (опыт одного центра). *Нефрология и диализ*. 1999; 1 (2, 3): 155–163. *Vatazin AV, Molochkov VA, Kazanceva IA, Shcherbakova EO, Prokopenko EI, Pasov SA et al.* Sarkoma Kaposhi u bol'nyh posle transplantacii pochki (opyt odnogo centra). *Nefrologiya i dializ*. 1999; 1 (2, 3): 155–163. [In Russ. English abstract].
2. Cahoon EK, Linet MS, Clarke CA, Pawlish KS, Engels EA, Pfeiffer RM. Risk of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in the United States. *Int J Cancer*. 2018 Jul 10. doi: 10.1002/ijc.31735.
3. Gorsane I, Bacha MM, Ezzedine A, Amri N et al. Post Kidney Transplantation Kaposi's Sarcoma: the Experience of a Mediterranean North African Center. *Clin. Transplant*. 2016 Jan 19. doi: 10.1111/ctr.12694.
4. Fritzsche FR, Tutic M, Opitz I, Hunziker R, Kristiansen G, Montani M. Pulmonary Kaposi's sarcoma after heart transplantation: a case report. *J Med Case Rep*. 2010 Jul 5; 4: 206.
5. Abalo-Lojo JM, Abdulkader-Nallib I, Pérez LM, Gonzalez F. Eyelid Kaposi Sarcoma in an HIV-negative Patient. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Jun; 66 (6): 854–855.
6. Smith A, Niu W, Desai A. The Effect of Conversion from a Calcineurin Inhibitor to Sirolimus on Skin Cancer Reduction in Post-renal Transplantation Patients. *Cureus*. 2017 Aug 13; 9 (8): e1564.
7. Moosa MR. Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *QJM*. 2005 Mar; 98 (3): 205–214.
8. Bohelay G, Arzouk N, Lévy P, Rabaté C, Le Cleach L, Barete S et al. Skin and Organ Transplantation Group of the French Society of Dermatology. Outcome of second kidney transplantation in patients with previous post-transplantation Kaposi's sarcoma: A French retrospective study. *Clin Transplant*. 2017 Nov; 31 (11).

*Статья поступила в редакцию 1.11.2018 г.  
The article was submitted to the journal on 1.11.2018*

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-125-137

## ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

*И.В. Пашков, В.Н. Попцов, Д.О. Олешкевич, С.В. Готье*

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

Трансплантация легких является последним возможным вариантом терапии терминальных стадий заболеваний легких в случае неэффективности консервативной терапии. Согласно регистру Международного общества трансплантации сердца и легких, в мире выполнено более 60 000 трансплантаций легких. Тяжесть послеоперационного периода обусловлена высокой частотой послеоперационных осложнений. Осложнения послеоперационного периода могут быть разделены на несколько групп: хирургические осложнения, первичная дисфункция трансплантата и острое отторжение, сердечно-сосудистые, абдоминальные и почечные осложнения. Цель данного обзора литературы – анализ основных осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких в мировой практике.

*Ключевые слова:* трансплантация легких, посттрансплантационные осложнения.

## EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER LUNG TRANSPLANTATION

*I.V. Pashkov, V.N. Poptsov, D.O. Oleshkevich, S.V. Gautier*

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

Lung transplantation is the final treatment option for end-stage lung disease when all possible conservative treatment is exhausted. According to the International Society for Heart and Lung transplantation Registry, more than 60000 lung transplantations have been performed worldwide. The early post-transplant period following lung transplantation remains critical because of numerous complications. These complications can be divided into several groups. These are surgical complications, primary graft dysfunction and acute rejection, infection, cardiovascular, abdominal and renal disorder. This complications may result in significant morbidity, mortality and limit short and long-term survival. The aim of this review is to describe the main postoperative complications in first month after lung transplantation in the world practice.

*Key words:* lung transplantation, post transplant complications.

### ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация легких является общепринятым хирургическим методом лечения заболеваний легких в терминальных стадиях дыхательной недостаточности. По состоянию на 2016 год, согласно регистру Международного общества трансплантации сердца и легких, в мире выполнено порядка 60 000 трансплантаций легких [1]. Большая часть, около 39 000, выполнены в Америке, где ежегодно проводится порядка 2500 трансплантаций легких [2].

### ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Первые исторические упоминания о трансплантации легких в эксперименте относятся к началу XX века [3]. В 40-х гг. XX века В.П. Демихов теоретически обосновал и в серии экспериментов воплотил и наглядно продемонстрировал возможность ортотопической трансплантации изолированного легкого теплокровным животным [4].

Первая однологичная трансплантация в клинике выполнена 11 июня 1963 г. J.D. Hardy, пациент скон-

**Для корреспонденции:** Пашков Иван Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 190-35-62. E-mail: dr.pashkov.ivan@gmail.com

**For correspondence:** Pashkov Ivan Vladimirovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (495) 190-35-62. E-mail: dr.pashkov.ivan@gmail.com

чался на 18-е сутки от инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности [5].

Период с 1963-го по 1978 г. характеризуется единичными сообщениями о выполненных трансплантациях легких. Из 38 случаев лишь 9 реципиентов прожили более 2 недель [6, 7].

В 1975 г. Б.В. Петровский, М.И. Перельман, Ю.Я. Рабинович систематизировали мировой опыт более 1600 аутотрансплантаций легкого, выполненных в эксперименте, и актуальный на тот момент опыт трансплантации легких в клинике, детально описали технику и методику трансплантации легких в эксперименте, тем самым создав фундамент для ее дальнейшего развития в нашей стране [8].

В 1978 г. J.M. Nelems и J.D. Соорер выполнили первую трансплантацию легкого в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Реципиент скончался на 18-е сутки. На аутопсии выявлен циркулярный некроз бронха трансплантата [9]. В 1981 г. В. Reits выполнил серию трансплантаций сердечно-легочного комплекса (СЛК) с длительными сроками наблюдения [10]. В том же году организовано Международное общество трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT). В 1983 г. коллектив, возглавляемый J.D. Соорер, сформулировал показания, разработал технику и эффективно внедрил в практику технику однологичной трансплантации [6]. 26 ноября 1986 г. S.M. Yasoub выполнил первую двустороннюю трансплантацию en-block [7]. Описанная техника сопровождалась значительным количеством осложнений, связанных с несостоятельностью трахеального анастомоза.

С 1989 г. в практику внедряется дистанционное изъятие легких [11]. Благодаря нововведению значительно возросло количество трансплантаций: с 89 в 1989 г. до 1400 в 1995 г. [12].

К 1990 г. относятся первые публикации J.D. Соорер, М.К. Pasque, А. Bisson, Р. Bonette о двусторонней последовательной трансплантации легких так называемым clamshell-доступом, то есть единым дву-межреберным разрезом с пересечением грудины по IV межреберью [13].

В 1991 г. сформулирована и позднее воплощена на практике концепция использования легочных трансплантатов от доноров после остановки эффективного кровообращения. В 2001 г. впервые описан случай успешной однологичной трансплантации от донора, перенесшего остановку кровообращения, с использованием экстракорпоральной (*ex vivo*) перфузии трансплантата, что позволило значительно расширить пул эффективных доноров за счет считавшихся ранее субоптимальными [14].

В 2005 г. Международным обществом трансплантации сердца и легких введена в практику балльная шкала приоритетности распределения донорских

легких – lung allocation score (LAS), определяющая приоритетность трансплантации среди реципиентов. Позднее аналогичная схема внедрена в практику в странах Европы [15]. Введение LAS наряду с либерализацией критериев отбора доноров и реципиентов, широкое использование *ex vivo* перфузии привело к росту количества трансплантаций в мире и развитию программы трансплантации легких в странах Южной Америки, Восточной и Юго-Восточной Азии и Ближнего Востока [16]. Важной предпосылкой к формированию техники трансплантации легких в нашей стране является создание в 70-х гг. экспериментальной лаборатории по изучению методов противоишемической защиты легких, созданной в Санкт-Петербурге на базе Всесоюзного НИИ пульмонологии. С.А. Симбирцевым в 1983 г. впервые предложены перфузионные методы консервации донорских легких. На той же базе в 1989 г. было создано первое в СССР отделение трансплантации легких, где в 1991 г. впервые выполнена трансплантация изолированного легкого [17].

Первая в России успешная двусторонняя трансплантация легких выполнена в Санкт-Петербурге 01.08.2006 г. [18]. Программы трансплантации легких начаты и в других крупных медицинских центрах. 25.05.2011 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского выполнена двусторонняя последовательная трансплантация легких [19]. В 2011 г. в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнена первая трансплантация сердечно-легочного комплекса, а с сентября 2014 г. начата программа трансплантации легких [20].

## ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Вне зависимости от нозологической формы поражения выделяются следующие общие показания к трансплантации легких:

- выраженное нарушение функции дыхания, снижающее качество жизни больного, на фоне отсутствия эффекта от максимально возможной консервативной терапии;
- высокий (более 50%) риск смерти пациента от заболевания легких в течение ближайших 2 лет, если трансплантация не будет выполнена.

Важные условия принятия решения о целесообразности трансплантации легких:

- высокая (более 80%) вероятность выживания пациента в течение как минимум 90 дней после трансплантации легких;
- высокая (более 80%) вероятность выживания пациента в течение 5 лет после трансплантации при условии адекватной функции легочного трансплантата (то есть минимальный риск смерти от сопутствующих заболеваний или состояний) [21].

Основными показаниями к трансплантации легких на основании регистра Международного общества трансплантации сердца и легких в период с 1995-го по 2017 г. являются: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 30,6%; идиопатическая интерстициальная пневмония – 25,7%; муковисцидоз – 15,4%; идиопатический легочный фиброз – 5,6%; недостаточность альфа-1-антитрипсина – 4,9%; утрата функции легочного трансплантата – 4,0% и др. [1].

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Медиана выживаемости реципиентов легких составляет 5,7 года; у реципиентов, перенесших двустороннюю трансплантацию, – 7,1 года против 4,5 при односторонней.

Реципиенты, прожившие год после ретрансплантации, имеют среднюю продолжительность жизни шесть лет. На показатели выживаемости влияют показания к трансплантации. Медиана выживаемости для пациентов, оперированных по поводу муковисцидоза, составляет 11,1 года; идиопатической легочной гипертензии – 10,0; саркоидоза – 9,1; недостаточности альфа-1-антитрипсина – 8,7; хронической обструктивной болезни легких – 7,0; идиопатического легочного фиброза – 6,9 года. Цифры актуальны для реципиентов, проживших год после трансплантации. Самыми частыми причинами смертности в течение 30 дней после операции являются первичная дисфункция легочного трансплантата (ПДЛТ) и инфекционные осложнения, за исключением ЦМВ [22, 23].

### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДОНОРОМ

Существующие критерии «идеального» донора легких сформулированы с целью минимизации рисков осложнений в посттрансплантационном периоде и включают: возраст от 20 до 45 лет; индекс оксигенации более 350; отсутствие в анамнезе табакокурения; отсутствие патологических изменений по результатам рентгенографии органов грудной клетки и бронхоскопии; отсутствие клинически значимых инфекционных заболеваний и высоковирулентной флоры при микробиологическом исследовании БАЛ; длительность ишемии менее 4 часов.

Matthew J. Mulligan на основании анализа 10 995 случаев трансплантации легких базы данных Объединенной сети по обмену органами (United Network for Organ Sharing – UNOS) предложил расширить критерии до разумного уровня: возраст менее 55 лет; отсутствие изменений на обзорной

рентгенограмме грудной клетки; история курения 20 пачка/лет или менее; артериальное напряжение кислорода 300 мм рт. ст. или более при фракции кислорода 100% с ПДКВ 5 см водного столба; отсутствие значительной травмы грудной клетки и операций на органах грудной клетки в анамнезе; отсутствие признаков аспирации и гнойных выделений при бронхоскопии; отсутствие вирулентной микрофлоры при микробиологическом исследовании БАЛ при длительной интубации. Однако существующий дефицит донорских органов заставляет пересматривать критерии оптимальности доноров. Ряд авторов убедительно свидетельствуют о возможности расширения критериев потенциальных доноров [24].

Факторы риска, обусловленные донором, условно можно разделить на исходные факторы риска (индивидуальные характеристики) и приобретенные факторы риска.

### Исходные факторы риска

Установлены факторы риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, ассоциированные с характеристиками и параметрами донора:

- женский пол;
- этническое отличие (негроидная раса);
- возраст донора менее 21 и более 45 лет;
- вес тела, отличный от нормального по индексу массы тела (ИМТ);
- резистентная легочная гипертензия;
- закрытая черепно-мозговая травма.

История табакокурения донора более 20 пачка/лет как фактор риска первичной дисфункции легочного трансплантата (ПДЛТ) обсуждается и, по мнению некоторых авторов, повышает риск развития ПДЛТ с 14 до 21% [25]. Shegimura et al. при исследовании 532 доноров, 293 (55%) из которых имели историю табакокурения, установили, что при трансплантации от донора с историей табакокурения более 20 пачка/лет выше частота развития ПДЛТ 3-й степени и ранняя послеоперационная летальность [26]. Однако Schiavon et al. при изучении группы из 225 реципиентов, 68 из которых получили легкие от курящего донора, четкой закономерности в развитии ПДЛТ и осложнений раннего послеоперационного периода достоверно выявить не удалось [27]. Hayes et al. на основании ретроспективного исследования 23 905 реципиентов базы данных UNOS установили отсутствие негативного влияния возраста доноров более 60 лет на выживаемость у пожилых реципиентов [28]. Shegimura et al. при анализе 593 трансплантаций легких, 87 из которых выполнены от донора старше 55 лет, получили отсутствие достоверного различия частоты развития ранних послеоперационных осложнений в обеих группах [29].

## Приобретенные факторы риска

Приобретенными факторами риска считаются:

- продленная искусственная вентиляция легких;
- аспирация;
- черепно-мозговая травма;
- эпизоды нестабильной гемодинамики после смерти мозга;
- бронхоспазм;
- пневмония;
- множественные трансфузии.

Borders et al. на основании анализа 16 255 доноров базы данных UNOS (8835 из которых потребовали трансфузии минимум 1 дозы эритроцитарной массы, а 1016 – более 10 доз эритроцитарной массы) установили зависимость высокого уровня смертности в раннем послеоперационном периоде от факта массивной гемотрансфузии (>10 доз) у донора, что, по мнению авторов, является следствием развития у донора повреждения легких, ассоциированного с гемотрансфузией, с исходом в ПДЛТ у реципиента, однако четкий механизм не установлен [30].

Установлена зависимость развития ПДЛТ от смерти мозга донора в результате травматического повреждения, приводящего в 13–25% случаев к развитию нейрогенного отека легких (механизм до конца не ясен) [31]. Однако Pilarczyk et al. настаивают на отсутствии влияния травматического повреждения головного мозга донора на исход трансплантации [32].

Установлено 4–8-кратное увеличение риска развития ПДЛТ при трансплантации от донора с достоверно известным злоупотреблением алкоголем [33].

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕЦИПИЕНТОМ

Показания и противопоказания к трансплантации легких сформулированы и опубликованы Международным обществом трансплантации сердца и легких в 1998 и 2006 гг., дополнены в 2014 г. Противопоказания, отмеченные как «относительные», индивидуально рассматриваются трансплантационным центром в зависимости от собственного опыта и допустимо трактуются как факторы риска трансплантации легких [34].

Возраст реципиента более 65 лет – фактор риска ранних послеоперационных осложнений в связи с низкими функциональными резервами и наличием коморбидных состояний. Однако тщательный отбор реципиентов позволяет добиться показателей 30-дневной послеоперационной выживаемости, аналогичных таковым у реципиентов моложе 65 лет [35]. Таким образом, вопрос критериев отбора реципи-

ентов легких старшей возрастной группы остается предметом дальнейших исследований.

Установлена взаимосвязь риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде и ранней 30-дневной послеоперационной смертности с женским полом реципиента, избыточной массой тела (ИМТ 27–30) [25]. Абсолютный риск развития ПДЛТ при избыточной массе тела (ИМТ 25–30) составляет 6%, а при ожирении (ИМТ > 30) абсолютный риск развития ПДЛТ составляет 11% [36]. Clausen et al. в ретроспективном исследовании 512 реципиентов, страдавших избыточной массой тела и ожирением, установили положительное влияние снижения веса до трансплантации на краткосрочные и долгосрочные клинические результаты. Выживание улучшилось пропорционально проценту потерянного веса. Механизмы, с помощью которых снижение избыточной массы тела улучшает клинические результаты, требуют дальнейшего изучения [37].

Предшествующие трансплантации хирургические вмешательства на органах грудной клетки приводят к техническим сложностям при эксплантации нативных легких, к увеличению продолжительности оперативного вмешательства, применению искусственного кровообращения, ЭКМО, увеличению длительности ишемии трансплантата, объема кровопотери и гемотрансфузии [38]. Shegimura et al. при оценке результатов 554 трансплантаций легких, из которых 238 реципиентов имели в анамнезе хирургические вмешательства на органах грудной клетки, установили значительно большую частоту развития ранних послеоперационных осложнений в группе оперированных реципиентов, особенно в подгруппе перенесших плевротомию до трансплантации [39].

Напротив, Omara et al. при исследовании 453 трансплантаций легких, из которых 206 реципиентов (45%) имели в анамнезе предшествующие кардиоторакальные вмешательства, установили отсутствие значимых различий в частоте возникновения осложнений в раннем послеоперационном периоде и отсутствие различий в 30-дневной послеоперационной летальности [40]. Inci et al. на основании опыта 52 трансплантаций легких после ранее перенесенных хирургических редукций объема при конечной стадии эмфиземы установили отсутствие негативного влияния редукции на краткосрочные и отдаленные результаты [41].

При генетическом исследовании установлена большая частота развития ПДЛТ 3-й степени у реципиентов с укороченными теломерами в сравнении с нормальными (28% против 7%). Укорочение теломер может быть обусловлено мутациями в разных генах (TERT, TERC, PARN, RTEL1, NAF1) и с высокой частотой сочетаться с нарушением гемопоэза, инфекционными осложнениями, почечной дисфункцией [42]. Генетические исследования семейных

форм идиопатического легочного фиброза выявили в 15–20% гетерозиготные мутации в генах TERT (обратная транскриптаза теломеразы) и TR (компонент РНК теломеразы), влияющие на нормальное функционирование теломераз и клинически проявляющиеся в изменениях кожных и слизистых покровов (нарушение кожной пигментации, дистрофия ногтевых пластин, лейкоплакия), развитии цирроза печени, нарушении эритропоэза и развитии миелодиспластического синдрома, особенно в условиях иммуносупрессии [43].

Diamond J.M. et al. оценили вероятность развития ПДЛТ в зависимости от показаний к трансплантации легких: ХОБЛ – 11,8%, альфа-1-антитрипсиновая недостаточность – 9%, муковисцидоз – 10–33%, идиопатический легочный фиброз – 18%, саркоидоз – 50%, первичная легочная гипертензия – 30,3%, вторичная легочная гипертензия 29,3% [44].

У основных нозологий/показаний к трансплантации легких отмечены специфические факторы риска осложнений раннего послеоперационного периода: полирезистентная флора дыхательных путей, диспептические расстройства, сахарный диабет у пациентов с муковисцидозом; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с высоким риском аспирации у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, ХОБЛ и системной склеродермией; правожелудочковая сердечная недостаточность у пациентов с легочной артериальной гипертензией и т. д. [45].

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫМИ СОБЫТИЯМИ**

Рядом авторов обозначена зависимость частоты развития ранней смертности от объема перенесенной операции. Однако статистически значимой разницы в частоте развития ПДЛТ после одно- и двулегочной трансплантации не установлено [25].

Реципиенты, перенесшие трансфузию значительных объемов эритроцитарной массы, имеют высокие риски развития ПДЛТ 3-й ст. Установлено 2-кратное повышение риска развития ПДЛТ при трансфузии более 1 литра эритроцитарной массы [25, 46]. Использование ЭКМО в периоперационном периоде ассоциировано с развитием геморрагических, сосудистых и септических осложнений, а также явлений почечной недостаточности, требующих заместительной почечной терапии [47].

Противоречиво мнение о роли искусственного кровообращения в развитии первичной дисфункции легочного трансплантата. В группе реципиентов после однолегочной трансплантации от 1 донора частота развития ПДЛТ была выше у реципиентов, потребовавших ИК. Также в группе пациентов, по-

требовавших ИК, уровень легочной гипертензии был выше. ИК ассоциировано с длительной ИВЛ, выраженными инфильтративными изменениями при рентгенографии.

Увеличение интраоперационного общего объема инфузии повышает риск развития ПДЛТ 3-й ст. Каждый «дополнительный» литр инфузии увеличивает вероятность развития ПДЛТ 3-й ст. на 22% [46].

## **ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА**

В послеоперационном периоде около 75% реципиентов сталкиваются как минимум с одним осложнением [48]. Наиболее частыми осложнениями раннего послеоперационного периода являются первичная дисфункция трансплантата и инфекционные осложнения, обуславливающие соответственно 24,3 и 19,3% смертность [1].

### **Хирургические осложнения**

#### *Осложнения со стороны воздухоносных путей*

Частота осложнений со стороны бронхиальных анастомозов, требующих хирургического вмешательства, по данным последних публикаций, составляет около 5–18% со смертностью 2–4% [49, 50]. Основные причины – ишемические нарушения, вызванные пересечением бронхиальных артерий, персистирующая инфекция, эпизоды острого отторжения. Наиболее часто данные осложнения развиваются у реципиентов, контаминированных высоковирулентной флорой. К дополнительным факторам риска относится качество консервации трансплантата, сроки ишемии, эпизоды гемодинамической нестабильности в периоперационном периоде у донора, тяжелый реперфузионный отек, длительность ИВЛ более 7 дней, ранние эпизоды отторжения [51]. Наиболее частым осложнением со стороны дыхательных путей в раннем послеоперационном периоде являются несостоятельность бронхиального анастомоза (полная или частичная с формированием бронхиального свища).

Несостоятельность бронхиального анастомоза в результате ишемии вследствие перевязки бронхиальных артерий возникает в сроки 2–4 недели после трансплантации [52]. Диагностика начальных проявлений и дальнейшая тактика лечения определяются локальными протоколами [53].

Тактика при несостоятельности бронхиального анастомоза зависит от протяженности дефекта. При протяженности дефекта менее 25% окружности анастомоза в отсутствие клинических проявлений придерживаются выжидательной тактики. При протяженности более 25% или при появлении симптоматики предпринимаются интервенционные бронхоскопические вмешательства (имплантация саморасправляющегося покрытого металлического

стента) или выполняется реторакотомия [54]. Частичная несостоятельность бронхиального анастомоза может приводить к формированию бронхо-плевральных, бронхо-сосудистых и бронхо-кардиальных свищей с развитием внезапного массивного кровохаркания, воздушной эмболии и др. [55].

#### Сосудистые осложнения

Частота сосудистых осложнений составляет в среднем 1–3%.

Несостоятельность сосудистых анастомозов чаще выявляется и корректируется интраоперационно. В послеоперационном периоде она диагностируется клинически и по данным УЗИ [56]. Стенозы в области сосудистых анастомозов возникают примерно в 5% случаев и в подавляющем большинстве случаев являются результатом дефектов техники сосудистого шва [57].

Тромбоз легочных вен – раннее осложнение, возникающее преимущественно в течение нескольких часов после операции (до 48 часов), характеризуется нарастающей гипоксией, отеком трансплантата. Наибольшая выраженность изменений отмечается в нижних долях. Клиническая картина во многом схожа с ПДЛТ [58].

Тромбоз легочной артерии возникает в результате несовпадения калибра сосудов донора и реципиента, встречается реже и характеризуется персистирующей гипоксией и легочной гипертензией. Может выражаться в гипоперфузии контралатерального легкого при однолегочной трансплантации [59].

Сосудистые осложнения, требующие повторных хирургических вмешательств или ретрансплантации, сопровождаются высоким уровнем смертности [60].

#### Плевральные осложнения

Гемоторакс – наиболее частое хирургическое осложнение после трансплантации легких, встречается в 9–18% случаев. Чаще всего оно развивается в результате диапедезного или капиллярного кровотечения в результате плевролиза, на фоне высоких доз антикоагулянтов, ассоциированных с процедурой бивентрикулярного обхода сердца, дополненного экстракорпоральной мембранной оксигенацией [61].

Неэффективный аэростаз диагностируется в раннем послеоперационном периоде и возникает в результате как бронхиальной несостоятельности, так и дефектов паренхимы трансплантата. Резистентный пневмоторакс на фоне неэффективного аэростаза является показанием к хирургическому лечению и связан с высокой послеоперационной летальностью [62].

Хилоторакс возникает в результате повреждения внутригрудного протока, особенно ниже уровня карины. Наиболее часто встречается у пациентов,

перенесших трансплантацию легких по поводу лимфангиомиоматоза. При проведении консервативной терапии показана соответствующая диета (сухоядение), адекватное дренирование плевральных полостей. Уменьшение объемов хилезного плеврального экссудата может быть достигнуто назначением mTOR-ингибиторов (например, сиролимуса) [63]. Хилоторакс, резистентный к консервативной терапии, является показанием к повторной операции.

#### Осложнения, ассоциированные с ятрогенным повреждением периферических нервов

Интраоперационное использование ледяной крошки на этапе реплантации легких может вызывать транзиторное или перманентное повреждение периферических нервов. При выполнении трансплантации легких могут быть повреждены вагус, диафрагмальный и возвратный нервы. Повреждение диафрагмального нерва приводит к параличу диафрагмы с соответствующей стороны, возникает с частотой 3–30% и сопровождается нарушением механизма дыхания и кашля. Повреждение возвратного нерва чаще всего происходит слева, вызывает паралич голосовых связок с развитием одышки и высоким риском аспирации. Тем не менее данное состояние может самостоятельно компенсироваться в течение нескольких недель. Повреждение вагуса приводит к нарушению моторики ЖКТ [64].

#### Осложнения, ассоциированные с несоответствием размеров трансплантата и плевральной полости реципиента

Характер влияния данного несоответствия на вероятность развития осложнений, в частности ПДЛТ, зависит от основного заболевания и того, как оно изменяет объем плевральных полостей и механику дыхания [65].

Использование трансплантата большего размера ассоциируется с его компрессией, развитием ателектазов и участков гиповентиляции. Использование трансплантата меньшего размера ассоциировано с высоким риском развития геморрагических осложнений и большей частотой и объемом гемотрансфузий, высоким риском развития ПДЛТ и ранней дисфункции легочного трансплантата в результате гиперинфляции трансплантата меньшего размера при проведении ИВЛ на основании антропометрических параметров реципиента [66]. Однако существуют противоречивые мнения о влиянии антропометрического несоответствия на выживаемость или раннюю функцию трансплантата [67].

Для коррекции крупных размеров трансплантата выполняются лобэктомии, атипичные резекции [68], в некоторых случаях применяется техника отсроченного закрытия торакотомной раны [69].

### Осложнения со стороны нативного легкого при однолегочной трансплантации

Пациенты, перенесшие однолегочную трансплантацию по поводу эмфиземы, подвергаются высокому риску сдавления трансплантата и дислокации средостения в результате гиперинфляции нативного легкого. В этом случае показана редукция объема нативного легкого вплоть до лобэктомии [70]. У реципиентов, перенесших однолегочную трансплантацию по поводу идиопатического легочного фиброза, возможно развитие тотального ателектаза нативного легкого с развитием постоянного резистентного кашля, требующего в некоторых случаях выполнения пульмонэктомии [71].

### Иммунологически-опосредованные осложнения

#### Первичная дисфункция легочного трансплантата

Первичная дисфункция легочного трансплантата (ПДЛТ) – это форма острого повреждения легочного трансплантата, возникающая в сроки до 72 часов после реперфузии. Она характеризуется гипоксемией, диффузным интерстициальным и альвеолярным отеком трансплантата. Диагноз ПДЛТ ставится при исключении сверхострого отторжения, тромбоза легочных вен, кардиогенного отека легких, пневмонии и др. острых состояний. ПДЛТ, по разным источникам, развивается в 7–30% случаев, частота развития ПДЛТ 3-й ст. составляет около 30% [75] и является причиной 50% смертности в течение 30 дней после операции [72], а также является важным этиологическим фактором в развитии облитерирующего бронхолита [73].

Показана разница в продолжительности жизни среди реципиентов, перенесших атаку ПДЛТ 3-й ст., в сравнении с реципиентами, перенесшими ПДЛТ 1–2-й ст. Средняя продолжительность жизни реципиентов, перенесших ПДЛТ 3-й ст., – 4,6 года; 2-й ст. – 6,6 года; 1-й ст. – 7,5 года [74]. Установлена связь между ПДЛТ и уменьшением продолжительности жизни реципиентов: 1-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 72,8%, 43,9% и 18,7% соответственно в группе с ПДЛТ по сравнению с 87,1%, 59,8% и 35,7% в группе без ПДЛТ [75]. Также было показано, что ПДЛТ оказывает существенное влияние на функциональное состояние реципиента, что в конечном итоге влияет на качество жизни. Реципиенты, перенесшие ПДЛТ 3-й ст., через год после трансплантации имели гораздо более короткую 6-минутную дистанцию ходьбы, чем те, у кого ПДЛТ не было [76].

Основанием для определения степени ПДЛТ является индекс оксигенации, который определяется как отношение парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси ИВЛ ( $FiO_2$ ).

### Реакция отторжения

Сверхострое отторжение развивается в течение нескольких минут или часов после реперфузии аллотрансплантата, обусловлено наличием предсуществующих донор-специфических антител (HLA, АВ0) [77].

Острое отторжение – гетерогенный процесс, включающий элементы клеточного и гуморального иммунитета.

Острое антителоопосредованное отторжение является следствием наличия донорспецифических антител в низком титре до трансплантации или донорспецифических антител, образовавшихся после трансплантации; развивается в течение нескольких недель или месяцев после трансплантации [78].

Острое клеточное отторжение обусловлено клеточным иммунитетом, возникает в сроки от 1 недели до года, описывается примерно у 30% реципиентов. При отсутствии своевременной диагностики и/или при неадекватной терапии переходит в хроническую дисфункцию трансплантата [66]. Клеточно-опосредованный иммунный ответ возникает преимущественно на 2-й неделе после операции. Повторяющиеся эпизоды острого клеточно-опосредованного отторжения в последующем приводят к развитию хронического отторжения по типу облитерирующего бронхолита имеющего неспецифические рентгенологические проявления [64].

### Инфекционные осложнения

Бактериальная инфекция – наиболее частое осложнение при трансплантации легких и составляет 35–66% инфекционных осложнений. От 50 до 85% реципиентов перенесли минимум 1 эпизод бактериальной инфекции, большинство из которых возникает в течение 2 недель после операции, с преимущественной локализацией (в 80% случаев) в легких, плевральной полости или средостении. Наиболее частыми формами бактериальных инфекционных осложнений является пневмония – ассоциирована преимущественно с внутрибольничной инфекцией [79].

Инфекционные агенты, наиболее часто вызывающие осложнения в послеоперационном периоде, относятся к грамотрицательной флоре, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens*. Среди грамположительных наиболее часто встречаются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*. Инфекционные осложнения повышают риски ранней послеоперационной летальности и риски развития бронхообструктивного синдрома [80].

Предрасполагающие факторы: аспирация, развитие ателектазов, утрата эффективного мукоцилиарного клиренса в результате денервации легкого,

нарушение фагоцитоза, контакт трансплантата с окружающей средой, отсутствие кашлевого рефлекса, пересечение лимфатических путей [64]. В 23% случаев инфекционные осложнения обусловлены предшествующей микрофлорой [81], что, по мнению ряда авторов, не отражается на результатах и выживаемости после трансплантации [82].

Установлены предикторные факторы высокого риска развития бактериальной инфекции: низкие концентрации аденозинтрифосфата и гипогаммаглобулинемия ассоциированы с большей частотой инфекционных осложнений и низкой выживаемостью [83].

Бактериемия возникает примерно в 9,4% случаев. Уровень 28-дневной смертности, ассоциированный с бактериемией, составляет около 25% [84].

Инвазивная грибковая инфекция оказывает большое влияние на послеоперационную летальность. В 73% случаев грибковая флора представлена родом *Aspergillus*, который проявляет себя в 4 формах:

- а) отсутствие клинических проявлений;
- б) псевдомембранозный или некротический А-ассоциированный трахеобронхит (характерен для пациентов после ТЛ);
- в) инвазивный легочный аспергиллез;
- г) диссеминированный инвазивный аспергиллез [85].

### Сердечно-сосудистые осложнения

Наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями раннего послеоперационного периода являются артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма [86]. Нарушения сердечного ритма – частое явление в послеоперационном периоде [87]. Мерцательная аритмия (МА) – общее осложнение торакальных некардиальных операций с частотой развития, по данным разных источников, 17–45% – ассоциирована с высокой послеоперационной летальностью, длительностью пребывания в стационаре [64]. Факторы риска: пожилой возраст реципиента, ИЛФ, двусторонняя трансплантация легких, медиастинит, несостоятельность бронхиального анастомоза. Возраст и использование ИК являются основными предикторами развития МА в раннем послеоперационном периоде [88].

### Абдоминальные и гастроинтестинальные осложнения

Частота ранних гастроинтестинальных осложнений, по данным литературы, составляет 7–48,6%. К наиболее частым относятся парез кишечника, гастростаз, острый холецистит, перфорация кишки [89]. Частота экстренных оперативных вмешательств на органах брюшной полости после трансплантации легких в некоторых сообщениях превышает 8–10%.

Парез кишечника после ТЛ развивается в 30–50% случаев. Он возникает вследствие продолжительности операции, продленной эпидуральной анестезии, водно-электролитных нарушений, повреждения блуждающего нерва, назначения иммуносупрессивных препаратов. Парез обычно регрессирует в течение нескольких дней. У пожилых пациентов, оперированных по поводу ХОБЛ, развитие гастропареза обусловлено ишемией на фоне сосудистой недостаточности, что также может вызывать клиническую картину терминального илеита, требующую дифференциальной диагностики с реактивацией CMV-инфекции и симптомами кишечной непроходимости у больных муковисцидозом [90].

Гастроэзофагеальный рефлюкс в посттрансплантационном периоде может приводить к аспирации желудочного содержимого и повреждению трансплантата [64]. Grass et al. в когорте из 227 пациентов наблюдали гастроинтестинальные осложнения в 40,5% случаев. Гастроэзофагеальный рефлюкс наблюдался среди гастроинтестинальных осложнений в 22,9% случаев. Воспалительные и инфекционные заболевания толстой кишки возникали в 20,5%, гастропарез – в 10,7% [89]. Costa et al., анализируя группу из 274 пациентов, приводят данные о 33 случаях (12%) ранних (до 30 дней) абдоминальных осложнений с 67% смертностью. В 15 наблюдениях потребовалось оперативное пособие, сопровождавшееся 80% летальностью. В группе из 18 больных, получавших консервативное лечение, смертность составила 55% [91].

Частота развития и характер ранних абдоминальных хирургических осложнений зависят от основного заболевания. Основное показание к хирургическому лечению в посттрансплантационном периоде – это синдром Огелви (острая псевдообструкция **толстой кишки**, причиной которой являются расстройства симпатической иннервации). Более 20% оперированных по поводу недостаточности альфа-1-анти трипсина потребовали проведения оперативного вмешательства на органах брюшной полости в послеоперационном периоде в сроки в среднем до 8 дней после трансплантации легких [92].

Единичные наблюдения описывают редкие гастроинтестинальные осложнения. Kawawake et al. описали несколько наблюдений синдрома верхней брыжеечной артерии в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких, возникающего в результате значительной потери веса до и после операции [93].

### Почечные осложнения

По данным Wehbe и Jacques, около 65% реципиентов сталкиваются с нарушением почечной функции в

течение 1 недели после трансплантации легких [94]. Факторы риска развития почечной недостаточности включают: неблагоприятный преморбидный фон, периоперационный острый тубулярный некроз, эмболию, пролонгированную ИВЛ, сахарный диабет, артериальную гипертензию, нефротоксические препараты (ингибиторы кальциневрина, рентген-контрастные препараты). Перечисленное значительно повышает раннюю послеоперационную летальность и увеличивает сроки пребывания реципиента в стационаре, а также обуславливает потребность в проведении заместительной почечной терапии в 6–8% случаев [95].

Balsi в 30 наблюдениях описывает 16 случаев (53,4%) острой почечной недостаточности, потребовавшей длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, продлившего сроки стационарного лечения [96].

### Прочие осложнения

Эндокринологические осложнения, а именно нарушение толерантности к глюкозе, вплоть до развития сахарного диабета, возникают на фоне назначения высоких доз глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина [97].

Matten et al. и другие авторы описывают высокую частоту (до 92%) развития таких неврологических осложнений, как тремор, головные боли, приступы амнезии, делирий, временная потеря зрения, энцефалопатия вплоть до развития комы, ОНМК, периферическая нейропатия [98].

Рецидив основного заболевания в ранние сроки после ТЛ наиболее характерен для саркоидоза и возникает в сроки от 2 недель до 2 лет после операции [99].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота и большой спектр возможных осложнений раннего послеоперационного периода после трансплантации легких затрагивают все системы организма и имеют специфику в зависимости от исходного заболевания, его осложнений, коморбидных состояний, технических аспектов трансплантации и непосредственно связаны с протоколами медицинской иммуносупрессии. Описанные осложнения оказывают значительное влияние на послеоперационную летальность, общую выживаемость и качество жизни реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации, что диктует необходимость строгого учета возможных рисков при формулировании показаний к трансплантации легких.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (10): 1170–1184. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001.
2. Unos.org [internet]. United Network for Organ Sharing, a non-profit organization. 501(c)(3) [updated 2019; cited 2019 Apr 15]. Available from <https://unos.org/>.
3. Carrel A. The surgery of blood vessels, etc. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1907; 18: 18–28.
4. Демухов ВП. Пересадка жизненно-важных органов в эксперименте. Медгиз, 1960. Demihov VP. Peresadka zhiznennno-vazhnyh organov v eksperimente. Medgiz, 1960.
5. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung Homotransplantation in Man: Report of the Initial Case. *JAMA*. 1963; 186 (12): 1065–1074. doi:10.1001/jama.1963.63710120001010.
6. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, Triantafyllou AN, Huddleston CB, Rosenbloom M et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation*. 1995; 15; 92 (8): 2252–2258.
7. Yacoub M, Khaghani A, Theodoropoulos S, Tadjkari-mi S, Banner N. Single-lung transplantation for obstructive airway disease. *Transplant Proc*. 1991; 23 (1 Pt 2): 1213–1214.
8. Петровский БВ, Перельман МИ, Рабинович ЮЯ. Ауто трансплантация легкого в эксперименте. М.: Наука, 1975. Petrovskij BV, Perel'man MI, Rabino-vich YuYa. Autotransplantaciya lyogkogo v eksperi-mente. M.: Nauka, 1975.
9. Nelems JM, Rebeck AS, Cooper JD, Goldberg M, Hal-loran PF, Vellend H. Human lung transplantation. *Chest*. 1980; 78 (4): 569–573.
10. Baumgartner WA, Reitz BA, Kasper E, Theodore J. Heart and lung transplantation. 2nd ed. Philadelphia, 2002: 3–14.
11. Yacoub MH, Khaghani A, Banner N, Tajkarimi S, Fitzgerald M. Distant organ procurement for heart and lung transplantation. *Transplant Proc*. 1989; 21 (1 Pt 3): 2548–2550.
12. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. 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*. 2013; 32 (10): 965–978. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.007.
13. Bisson A, Bonette P. A new technique for double lung transplantation. «Bilateral single lung» transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 103: 40–46.

14. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algots-son L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001; 357 (9259): 825–829.
15. Pretagostini R, Peritore D, Rizzato L, Stabile D, D'Alessandro F, Michelangeli G et al. Urgent lung transplantation national program: the Italian experience. *Transplant Proc*. 2013; 45 (7): 2607–2609. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.008.
16. Girgis RE, Khaghani A. A global perspective of lung transplantation: Part 1 – Recipient selection and choice of procedure. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016; 31; 2016 (1): e201605. doi: 10.21542/gcsp.2016.5. Review.
17. Симбирцев СА, Беляков НА, Ливчак МЯ. Изолированное легкое. Л.: Медицина, 1983: 224. Simbircev SA, Belyakov NA, Livchak MYa. Izolirovannoe legkoe. L.: Medicina, 1983: 224.
18. Яблонский ПК, Чучалин АГ, Массард Ж, Бояркин АА, Авдеев СН, Пищик ВГ и др. Первая в России успешная двусторонняя трансплантация легких. *Вестник хирургии*. 2007; 166; 1: 88–95. Yablonsky PK, Chuchalin AG, Massard Zh, Boyarkin AA, Avdeev SN, Pishchik VG. The first successful bilateral lung transplantation in Russia. *Vestnik Khirurgii*. 2007; 166 (1): 88–95. Russian.
19. Хубутия МШ, Чучалин АГ, Абакумов ММ, Авдеев СН, Тимербаев ВХ, Поплавский ИВ и др. Первая трансплантация легких в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. *Трансплантология*. 2011; (2–3): 5–9. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-5-9>. Khubutia MS, Chuchalin AG, Abakumov MM, Avdeev SN, Timerbaev VK, Poplavsky IV et al. The first lung transplantation at the Research Institute for Emergency named after N.V. Sklifosovsky. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011; (2–3): 5–9.
20. Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 448. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom VI. 2014. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2015: 448.
21. Transpl.ru [internet] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [updated 2018; cited 2019 Apr 15]. Available from; [http://transpl.ru/\\_Transpl.ru](http://transpl.ru/_Transpl.ru) [internet] V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. [updated 2018; cited 2019 Apr 15]. Available from; <http://transpl.ru/>
22. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report–2015 focus Theme: retransplantation. *J Heart Lung Transpl*. 2015; 10: 1264–1277.
23. Goldfarb SB, Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Levvey BJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Lung and Heart–Lung Transplantation Report 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transpl*. 2015 Oct; 34 (10): 1255–1263. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.005.
24. Mulligan MJ, Sanchez PG, Evans CF, Wang Y, Kon ZN, Rajagopal K et al. The use of extended criteria donors decreases one-year survival in high-risk lung recipients: A review of the United Network of Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 152 (3): 891–898. e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.03.096.
25. Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang SJ. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 21; 9 (3): e92773. doi: 10.1371/journal.pone.0092773.
26. Shigemura N, Toyoda Y, Bhama JK, Gries CJ, Crespo M, Johnson B et al. Donor smoking history and age in lung transplantation: a revisit. *Transplantation*. 2013; 15; 95 (3): 513–518. doi: 10.1097/TP.0b013e3182751f1f.
27. Schiavon M, Marulli G, Loy M, Funardi F, Di Grigorio, Loret A et al. Smoking Donors in Lung Transplantation: Clinical and Pathological Study of Their Impact at Short- and Long-Term Outcomes. *JHLT*. 2017; 36 (4): S31.
28. Hayes DJr, Black SM, Tobias JD, Higgins RS, Whitson BA. Influence of donor and recipient age in lung transplantation. *J Heart Lung Transpl*. 2015; 34 (1): 43–49. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.017.
29. Shigemura N, Horai T, Bhama JK, D'Cunha J, Zaldonis D, Toyoda Y et al. Lung transplantation with lungs from older donors: recipient and surgical factors affect outcomes. *Transplantation*. 2014; 27; 98 (8): 903–908. doi: 10.1097/TP.000000000000134.
30. Borders CF, Suzuki Y, Lasky J, Schaufler C, Mallem D, Lee J et al. Massive donor transfusion potentially increases recipient mortality after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153 (5): 1197–1203. e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.006.
31. Weber DJ, Allette YM, Wilkes DS, White FA. The HMGB1-RAGE Inflammatory Pathway: Implications for Brain Injury-Induced Pulmonary Dysfunction. *Antioxid Redox Signal*. 2015; 10; 23 (17): 1316–1328. doi: 10.1089/ars.2015.6299.
32. Pilarczyk K, Heckmann J, Carstens H et al. Does Traumatic Donor Cause of Death Influence Outcome after Lung Transplantation? A Single-Centre Analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65 (5): 395–402. doi: 10.1055/s-0035-1564447.
33. Pelaez A, Mitchell PO, Shah NS, Force SD, Elon L et al. The role of donor chronic alcohol abuse in the development of primary graft dysfunction in lung transplant recipients. *Am J Med Sci*. 2015; 349 (2): 117–123. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000361.
34. Weill D, Benden C, Corris PA et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *JSHLT*. 2015; 34 (1): 1–15.
35. Courtwright A, Cantu E. Lung transplantation in elderly patients. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (9): 3346–3351. doi: 10.21037/jtd.2017.08.31.

36. Shaver CM, Ware LB. Primary graft dysfunction: pathophysiology to guide new preventive therapies. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11 (2): 119–128. doi: 10.1080/17476348.2017.1280398.
37. Clausen ES, Frankel C, Palmer SM, Snyder LD, Smith PJ. Pre-transplant weight loss and clinical outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (12): 1443–1447. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.015.
38. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (7): 4574–4587.
39. Shigemura N, Bhama J, Gries CJ, Kawamura T, Crespo M, Johnson B et al. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures. *Am J Transplant*. 2012; 12 (5): 1249–1255. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03946.x.
40. Omara M, Okamoto T, Arafat A, Thuita L, Blackstone EH, McCurry KR. Lung transplantation in patients who have undergone prior cardiothoracic procedures. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (12): 1462–1470. doi: 10.1016/j.healun.2016.05.030.
41. Inci I, Iskender I, Ehram J, Caviezel C, Hillinger S, Opitz I et al. Previous lung volume reduction surgery does not negatively affect survival after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 1; 53 (3): 596–602. doi: 10.1093/ejcts/ezx318.
42. Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post-lung transplantation survival. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (8): 845–853. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.005.
43. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, Le Pavec J, Mal H, Bergot E et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34 (4): 538–546. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.010.
44. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL et al. Lung Transplant Outcomes Group. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187 (5): 527–534. doi: 10.1164/rccm.201210-1865OC.
45. Vigneswaran WT, Garrity ER, Odell JA. Lung Transplantation: Principles and Practice. Boca Raton, FL, CRC Press, 443, 2015.
46. Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, Yang D, Sessler DI, Budev MM et al. Increased Intraoperative Fluid Administration Is Associated with Severe Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Anesth Analg*. 2016; 122 (4): 1081–1088. doi: 10.1213/ANE.0000000000001163.
47. Ius F, Tudorache I, Warnecke G. Extracorporeal support, during and after lung transplantation: the history of an idea. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (8): 5131–5148. doi: 10.21037/jtd.2018.07.43. Review.
48. Osho AA, Castleberry AW, Yerokun BA, Mulvihill MS, Rucker J, Snyder LD et al. Clinical predictors and outcome implications of early readmission in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (5): 546–553. doi: 10.1016/j.healun.2016.11.001.
49. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 79–93.
50. Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ, Channick CL, Santacruz JF, Mehta AC et al. The Diagnosis and Management of Airway Complications Following Lung Transplantation. *Chest*. 2017; 152 (3): 627–638. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.021.
51. Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM 3rd. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63 (6): 1576–1583.
52. Sugimoto S, Yamane M, Otani S, Kurosaki T, Okahara S, Hikasa Y et al. Airway complications have a greater impact on the outcomes of living-donor lobar lung transplantation recipients than cadaveric lung transplantation recipients. *Surg Today*. 2018; 48 (9): 848–855. doi: 10.1007/s00595-018-1663-6.
53. Dutau H, Vandemoortele T, Laroumagne S, Gomez C, Boussaud V, Cavailles A et al. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation: the MDS classification. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45 (2): e33–8. doi: 10.1093/ejcts/ezt499.
54. Chhajed PN, Tamm M. Uncovered metallic stents for anastomotic dehiscence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (9): 1447–1448.
55. Samano MN, Minamoto H, Junqueira JJ, Yamaçake KG, Gomes HA, Mariani AW et al. Bronchial complications following lung transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41 (3): 921–926. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.01.047.
56. Saranteas T, Santaitidis E, Valtzoglou V, Kostopanagiotou G. Emergency lung ultrasound examination for the diagnosis of massive-clotted haemothorax in two cardiac surgery patients. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40: 564–565.
57. Siddique A, Bose AK, Özalp F, Butt TA, Muse H, Morley KE et al. Vascular anastomotic complications in lung transplantation: a single institution's experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17 (4): 625–631. doi: 10.1093/icvts/ivt266.
58. Batra K, Chamarthy MR, Reddick M, Roda MS, Wait M, Kalva SP. Diagnosis and interventions of vascular complications in lung transplant. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018; 8 (3): 378–386.
59. Habre C, Soccac PM, Triponez F, Aubert JD, Krueger T, Martin SP et al. Radiological findings of complications after lung transplantation. *Insights Imaging*. 9 (5): 709–719. doi: 10.1007/s13244-018-0647-9.
60. de la Torre M, Fernández R, Fieira E, González D, Delgado M, Méndez L et al. Postoperative surgical complications after lung transplantation. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015; 21 (1): 36–40. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.09.007.
61. Cerón Navarro J, de Aguiar Quevedo K, Mancheño Franch N, Peñalver Cuesta JC, Vera Sempere FJ, Padilla Alarcón J. Complications after lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin*

- (Barc). 2013, 4; 140 (9): 385–389. doi: 10.1016/j.medcli.2012.07.028.
62. Backhus LM, Sievers EM, Schenkel FA, Barr ML, Cohen RG, Smith MA et al. Pleural space problems after living lobar transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (12): 2086–2090.
  63. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med.* 2011; 154 (12): 797–805, doi: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00007.
  64. Potestio C, Jordan D, Kachulis B. Acute postoperative management after lung transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31 (2): 273–284. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.004.
  65. Eberlein M, Reed RM, Bolukbas S, Diamond JM, Wille KM, Orens JB et al. Lung Transplant Outcomes Group. Lung size mismatch and primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (2): 233–240. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.030.
  66. Habre C, Soccal PM, Triponez F, Aubert JD, Krueger T, Martin SP et al. Radiological findings of complications after lung transplantation. *Insights Imaging.* 2018; 9 (5): 709–719. doi: 10.1007/s13244-018-0647-9.
  67. Mason DP, Batizy LH, Wu J, Nowicki ER, Murthy SC, McNeill AM et al. Matching donor to recipient in lung transplantation: How much does size matter? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137 (5): 1234–1240. e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.10.024.
  68. Slama A, Ghanim B, Klikovits T, Scheed A, Hoda MA, Hoetzenecker K et al. Lobar lung transplantation – is it comparable with standard lung transplantation? *Transpl Int.* 2014; 27 (9): 909–916. doi: 10.1111/tri.12348.
  69. Shigemura N, Orhan Y, Bhama JK, D’Cunha J, Zaldonis D, Pilewski JM et al. Delayed chest closure after lung transplantation: techniques, outcomes, and strategies. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33 (7): 741–748. doi: 10.1016/j.healun.2014.03.003.
  70. Krishnam MS, Suh RD, Tomasian A, Goldin JG, Lai C, Brown K et al. Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum. *Radiographics.* 2007; 27 (4): 957–974.
  71. Elicker BM, Golden JA, Ordovas KG, Leard L, Golden TR, Hays SR. Progression of native lung fibrosis in lung transplant recipients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2010; 104 (3): 426–433. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.019.
  72. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL et al. Lung Transplant Outcomes Group. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 1; 187 (5): 527–534. doi: 10.1164/rccm.201210-1865OC.
  73. Daud SA, Yusen RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 1; 175 (5): 507–513.
  74. Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131 (1): 73–80.
  75. Kreisel D, Krupnick AS, Puri V, Guthrie TJ, Trulock EP, Meyers BF et al. Short- and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141 (1): 215–222. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.09.009.
  76. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (4): 371–378.
  77. Masson E, Stern M, Chabod J, Thévenin C, Gonin F, Rebibou JM et al. Hyperacute rejection after lung transplantation caused by undetected low-titer anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (6): 642–645.
  78. Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36 (7): 987–992. doi: 10.1097/PAS.0b013e31825197ae.
  79. Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, Levine SM. Lung transplant infection. *Respirology.* 2013; 18 (1): 22–38. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02196.x. Review.
  80. Wojarski J, Ochman M, Medrala W, Kulaczowska Z, Karolak W, Maruszewski M et al. Bacterial Infections During Hospital Stay and Their Impact on Mortality After Lung Transplantation: A Single-Center Study. *Transplant Proc.* 2018; 50 (7): 2064–2069. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.080.
  81. Shields RK, Clancy CJ, Mincez LR, Shigemura N, Kwak EJ, Silveira FP et al. Epidemiology and outcomes of deep surgical site infections following lung transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (8): 2137–2145. doi: 10.1111/ajt.12292.
  82. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect.* 2004; 56 (4): 277–282.
  83. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2013; 13 (10): 2601–2610. doi: 10.1111/ajt.12401.
  84. Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta MR, Lombard GA, LaPlace SG, Dhillon GS et al. Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (5): 528–535. doi: 10.1016/j.healun.2007.12.013.
  85. Chong PP, Kennedy CC, Hathcock MA, Kremers WK, Razonable RR. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients on long-term azole antifungal prophylaxis. *Clin Transplant.* 2015; 29 (4): 311–318. doi: 10.1111/ctr.12516.
  86. Barbari A. Posttransplant hypertension: multipathogenic disease process. *Exp Clin Transplant.* 2013; 11 (2): 99–108. doi: 10.6002/ect.2012.0311.
  87. Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, Seethamraju H, Scheinin S, Loebe M et al. Atrial arrhythmias after

- lung transplant: underlying mechanisms, risk factors, and prognosis. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (7): 734–740. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.032.
88. Raghavan D, Gao A, Ahn C, Torres F, Mohanka M, Bollineni S et al. Contemporary analysis of incidence of post-operative atrial fibrillation, its predictors, and association with clinical outcomes in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Apr; 34 (4): 563–570. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.032.
  89. Grass F, Schäfer M, Cristaudi A, Berutto C, Aubert JD, Gonzalez M et al. Incidence and Risk Factors of Abdominal Complications After Lung Transplantation. *World J Surg*. 2015 Sep; 39 (9): 2274–2281. doi: 10.1007/s00268-015-3098-1.
  90. Madurka I, Elek J, Schönauer N, Bartók T, Kormosóitóth K, Radeczky P et al. Early Postoperative Problems After Lung Transplantation: First-Year Experiences in Light of the Newly Established National Hungarian Lung Transplantation Program. *Transplant Proc*. 2017; 49 (7): 1538–1543. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.06.018.
  91. Costa HF, Malvezzi Messias P, dos Reis FP, Gomes-Junior O, Fernandes LM, Abdalla LG et al. Abdominal Complications After Lung Transplantation in a Brazilian Single Center. *Transplant Proc*. 2017; 49 (4): 878–881. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.03.002.
  92. Bredahl P, Zemtsovski M, Perch M, Pedersen DL, Rasmussen A, Steinbrüchel D et al. Early laparotomy after lung transplantation: increased incidence for patients with  $\alpha$ 1-anti-trypsin deficiency. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (7): 727–733. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.025.
  93. Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Aoyama A, Zhang J, Date H. Superior mesenteric artery syndrome after lung transplantation: a rare early gastrointestinal complication of lung transplantation. *Surg Today*. 2017; 47 (11): 1415–1418. doi: 10.1007/s00595-017-1513-y.
  94. Wehbe E, Duncan AE, Dar G, Budev M, Stephany B. Recovery from AKI and short- and long-term outcomes after lung transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8 (1): 19–25. doi: 10.2215/CJN.04800512.
  95. Robinson PD, Shroff RC, Spencer H. Renal complications following lung and heart-lung transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28 (3): 375–386. doi: 10.1007/s00467-012-2200-2.
  96. Balci MK, Vayvada M, Salturk C, Kutlu CA, Ari E. Incidence of Early Acute Kidney Injury in Lung Transplant Patients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2017; 49 (3): 593–598. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.031.
  97. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, Ollech A, Amital A, Medalion B et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33 (5): 844–848. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.01.050.
  98. Shigemura N, Sciabassi RJ, Bhamra JK, Gries CJ, Crespo MM, Johnson B et al. Early major neurologic complications after lung transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2013; 27; 95 (6): 866–871. doi: 10.1097/TP.0b013e318280b359.
  99. Collins J, Hartman MJ, Warner TF, Müller NL, Kazerooni EA, McAdams HP et al. Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology*. 2001; 219 (2): 503–509.

Статья поступила в редакцию 17.04.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 17.04.2019

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-138-144

## МИКРО-РНК У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Д.А. Великий<sup>1</sup>, С.О. Шарапченко<sup>1</sup>, И.В. Пашков<sup>1</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 2</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен исследованиям биомаркеров, потенциально пригодных для диагностики отторжения трансплантированных легких. В настоящее время большой интерес вызывает изучение малых некодирующих РНК (микро-РНК), регулирующих экспрессию генов и влияющих на различные функции клетки. Были показаны изменения концентрации некоторых микро-РНК при различных патологических процессах, в том числе при отторжении солидных органов. Оценка уровней микро-РНК при трансплантации легких может иметь значение для оценки риска развития отторжения и подбора иммуносупрессивной терапии. Накопление клинических данных о связи профилей различных биомаркеров с клиническими и лабораторными показателями у реципиентов легких поможет в поиске неинвазивных методов диагностики отторжения и улучшении отдаленных результатов трансплантации.

*Ключевые слова:* микро-РНК, трансплантация легких, отторжение, синдром облитерирующего бронхиолита.

## MICRO-RNA IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS: THE PROSPECTS OF CLINICAL APPLICATION

D.A. Velikiy<sup>1</sup>, S.O. Sharapchenko<sup>1</sup>, I.V. Pashkov<sup>1</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 2</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current literature devoted to the analysis of diagnostic role of biomarkers in rejection of the transplanted lung. Numerous researches have focused on small non-coding RNAs (micro-RNA) that regulate gene expression and affect various cell functions. Variations in the concentration of different micro-RNA have been shown in some pathological processes, including rejection of solid organs. Probably, measuring the level of micro-RNA in lung transplant may have value in the assessment of risk of rejection and possibility of minimizing immunosuppressive therapy. The accumulation of clinical data on the correlation of profiles of various biomarkers with clinical and laboratory parameters in lung recipients will help in finding non-invasive methods for the diagnosis rejection and improving long-term results of transplantation.

*Key words:* micro-RNA, lung transplantation, rejection, obliterative bronchiolitis syndrome.

Трансплантация легких – радикальный метод лечения различных заболеваний легких в терминальной стадии, среди которых идиопатический легочный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких и муковисцидоз.

Ежегодно в мире выполняется около 4000 пересадок легких и около 40 – сердечно-легочного комплекса [1]. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в области трансплантации органов, обусловленный развитием подбора доно-

**Для корреспонденции:** Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (495) 190-35-62. E-mail: livertranspl@mail.ru

**For correspondence:** Sharapchenko Sofya Olegovna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Tel. (495) 190-35-62. E-mail: livertranspl@mail.ru

ров и реципиентов на основе гистосовместимости, совершенствованием техники выполнения операций, подходов к реабилитации и разработкой эффективных иммуносупрессивных режимов. Однако ключевой проблемой по-прежнему остаются вопросы оценки риска, раннего выявления и профилактики посттрансплантационных осложнений, лечения коморбидных заболеваний у реципиентов [2, 3].

По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, несмотря на значительные успехи при трансплантации легких, пятилетняя выживаемость реципиентов составляет около 53%. Основными причинами летальности после трансплантации легких являются острое клеточное отторжение, возникающее в большинстве случаев в течение первых 50 дней после трансплантации и связанное с повышенным риском хронической дисфункции трансплантата [4, 5], и синдром облитерирующего бронхоолита, развивающийся у 50% реципиентов к пяти годам после трансплантации [6–8]. Вероятно, отдаленные клинические результаты связаны с особенностями иммунорегуляции у реципиентов легких [9–11].

Основным препятствием для улучшения отдаленных результатов трансплантации легких является развитие посттрансплантационных осложнений, связанных с отторжением трансплантата. В связи с этим совершенствование неинвазивных методов диагностики для оценки риска, раннего выявления и профилактики отторжения имеет особое значение. Одними из наиболее перспективных биомаркеров в этой области могут стать регуляторы экспрессии генов – микро-РНК, которые играют значительную роль во многих физиологических и патологических процессах.

## **АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В НЕИНВАЗИВНОМ МОНИТОРИНГЕ ОТТОРЖЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА**

Актуальность развития и совершенствования неинвазивных методов диагностики у пациентов с пересаженными легкими обусловлена как необходимостью контроля адекватного баланса между риском отторжения легочного трансплантата и побочными действиями иммуносупрессии, так и потребностью уменьшения частоты и количества инвазивных вмешательств, в первую очередь, трансbronхиальной биопсии. Внедрение неинвазивных методов диагностики отторжения трансплантационных легких позволит увеличить продолжительность жизни пациентов за счет минимизации поздних посттрансплантационных осложнений.

В связи с этим большое количество исследований направлено на поиск малоинвазивных лабораторных

технологий для ранней, доклинической диагностики осложнений у реципиентов солидных органов. Имеются данные об изменении концентрации ряда специфических молекул – биомаркеров в крови, что является объективным отражением системности процессов, происходящих в организме реципиентов [12–15].

К числу таких биомаркеров для диагностики отторжения и дисфункции трансплантационных легких относят некоторые цитокины. В недавнем исследовании [16] была показана роль в развитии хронического отторжения легкого гамма-индуцированного интерферона CXCL10, принадлежащего к семейству CXС хемокинов, который является мощным хемоаттрактантом для различных иммунных клеток, включая CD4 и CD8. В исследовании 44 образцов ткани трансплантата легкого и 32 образцов бронхоальвеолярного лаважа реципиентов отмечена повышенная экспрессия CXCL10 во время острого и, в меньшей степени, хронического отторжения трансплантата легких. Помимо этого, оказалось возможным идентифицировать фенотип хронического отторжения: синдром рестриктивного аллотрансплантата или облитерирующего бронхоолита, но только в образцах ткани. Ранее CXCL10 был известен как биомаркер функции трансплантационной почки [17], что может указывать на существование сходных механизмов повреждения при трансплантации различных органов. Другим цитокином, участвующим в развитии отторжения трансплантационного легкого, является IL-17A. В недавних исследованиях [18, 19] было показано, что IL-17A и IFN $\gamma$  быстро экспрессировались и ассоциировались с повреждением эпителия и накоплением CD8 T-клеток после трансплантации. При этом нейтрализация (или отсутствие продукции) IL-17A значительно ослабляла тяжесть острого отторжения и общего фиброза легких, улучшала целостность эпителия дыхательных путей. Предполагается, что блокирование IL-17A после трансплантации легких может снижать общий IFN- $\gamma$ -опосредованный ответ лимфоцитов и развитие синдрома облитерирующего бронхоолита.

В ряде исследований приведены данные о возможности использования бесклеточной ДНК (cfDNA) доноров в качестве диагностического биомаркера при трансплантации органов, в том числе легких [20–22]. В исследовании [23] был проведен ретроспективный анализ образцов бронхоальвеолярного лаважа от 60 реципиентов трансплантационных легких. Использование цифровой ПЦР для количественной оценки донорской cfDNA в крови, представленной фрагментами нуклеиновых кислот, показало возможность достоверно выявить различие показателей у пациентов без патологических проявлений, пациентов с синдромом облитерирующего бронхоолита и синдромом рестриктивного аллотрансплантата. Эти

данные демонстрируют возможность использования cfDNA в качестве раннего неинвазивного биомаркера отторжения трансплантированных легких.

Имеются данные о том, что хитиназоподобный гликопротеин человека (YKL) участвует в развитии фиброза легких, однако его роль в этом процессе изучена недостаточно. Ретроспективный анализ [24] образцов сыворотки и бронхоальвеолярного лаважа 57 реципиентов легких с фиброзом и 85 реципиентов без него показал достоверное увеличение концентрации YKL-40 до трансплантации в сыворотке крови пациентов, у которых в дальнейшем развивался синдром облитерирующего бронхиолита.

Основываясь на связи трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, было выдвинуто предположение о его возможной роли в первичной дисфункции легочного трансплантата и развитии синдрома облитерирующего бронхиолита. Показано достоверное повышение концентрации TGF- $\beta$  и проколлагена у пациентов с первичной дисфункцией трансплантата, а также выявлена прямая зависимость частоты развития синдрома облитерирующего бронхиолита от уровня экспрессии TGF- $\beta$  [25, 26].

Сложность анализа диагностической эффективности и применения различных биомаркеров, участвующих в патогенезе повреждения трансплантата, обуславливается неспецифичностью тестов и наличием большого числа факторов, влияющих на уровень этих показателей. Поэтому в настоящее время активно разрабатывается концепция мультимаркерного анализа на основе многофакторности патогенеза посттрансплантационных осложнений у реципиентов легких и различной степени выраженности разных факторов у каждого реципиента. Высказываются предположения, что внедрение мультимаркерного анализа может быть перспективным методом как персонализации наблюдения и лечения пациентов с трансплантированными легкими, так и повышения чувствительности и специфичности диагностики.

## **МИКРО-РНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

Последние достижения в области секвенирования, биоинформатики и геномики определяют важность понимания механизмов, вовлеченных в экспрессию и регуляцию генов. Одним из ключевых компонентов регуляции клеточного функционирования являются небольшие рибонуклеиновые кислоты (РНК). Микро-РНК представляют собой семейство эндогенных небольших некодирующих одноцепочечных РНК длиной приблизительно 22 нуклеотида (18–25), которые действуют как регуляторные элементы посттранскрипционных генов. Микро-РНК ингибируют синтез белка путем блокирования трансляции посредством спаривания оснований с комп-

лементарной РНК, способствуя тем самым деградации специфической мишени [27]. Микро-РНК могут также высвободиться из клетки в виде комплексов с белком Ago2 или с липопротеинами, секретироваться в экзосомах или упаковываться в микровезикулы [28–30]. Считается, что микро-РНК регулируют экспрессию более чем 30% генов, кодирующих структуру белков. При этом микро-РНК играют ключевую роль в регулировании разнообразных функций как здоровых, так и поврежденных клеток. Они тесно связаны с различными биологическими процессами, включая развитие и дифференцировку кроветворных клеток, апоптоз и пролиферацию. Кроме того, экспрессия некоторых микро-РНК связана с рядом патологических процессов, таких как нарушение обмена веществ, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования и отторжение после трансплантации органов [31–33].

Несмотря на активные исследования и идентификацию более тысячи микро-РНК, нет однозначной информации об их биологических функциях и специфических мишенях. При этом определение роли микро-РНК в патогенезе заболевания может иметь решающее значение [34]. Особое внимание исследователей в настоящее время сфокусировано на микро-РНК, регулирующих экспрессию генов, ассоциированную с отторжением трансплантированных органов, для понимания механизмов развития и возможности ранней диагностики отторжения [35, 36].

## **МИКРО-РНК У РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ**

При трансплантации сердца изменение уровней микро-РНК может иметь значение для оценки риска развития отторжения. Достоверные различия уровней как отдельных микро-РНК (микро-РНК-10а, микро-РНК-31, микро-РНК-92а, микро-РНК-101, микро-РНК-142-3р, микро-РНК-155 и др.), так и мультимаркерных тестов были описаны у пациентов после трансплантации сердца с острым клеточным отторжением и пациентов без отторжения [40, 41]. Был установлен диагностический потенциал некоторых эндотелиальных микро-РНК и в отношении распространенной васкулопатии сердечного трансплантата [42].

Исследования диагностического потенциала микро-РНК при трансплантации почки позволили установить ряд микро-РНК, связанных с развитием отторжения трансплантата. Показано, что уровни микро-РНК-150, микро-РНК-192, микро-РНК-200b и микро-РНК-423-3р в плазме коррелируют с развитием дисфункции почечного трансплантата. Кроме того, отмечена значительная связь скорости клубочковой фильтрации с уровнем циркулирующих микро-РНК-192 и микро-РНК-423 [43]. В качестве возможных биомаркеров для ранней диагностики

острого отторжения после трансплантации почки рассматриваются также микро-РНК-181а, микро-РНК-483-5р и микро-РНК-557 [44, 45].

Было показано, что некоторые микро-РНК могут выступать в качестве диагностических маркеров при отторжении трансплантата печени. Среди них наибольшей специфичностью обладают микро-РНК-122, микро-РНК-148а и микро-РНК-194. Уровни данных микро-РНК в сыворотке крови пациентов значительно возрастают при развитии отторжения печени, а также имеют сильную корреляцию с активностью аминотрансферазы, широко используемой в клинике [46]. Микро-РНК-148 воздействует на регуляцию кальций/кальмодулин независимой протеинкиназы II, тем самым увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, активно участвующих в процессе отторжения трансплантата [47].

### МИКРО-РНК У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ

Несмотря на совершенствование режимов иммуносупрессивной терапии, необходимо поддержание определенной активности иммунной системы у пациентов с трансплантированными легкими для предупреждения возникновения тяжелых инфекционных осложнений. Примерно треть реципиентов легких переносят острое клеточное отторжение в первый год после трансплантации, что связано с высоким риском развития хронической дисфункции трансплантата. На сегодняшний день трансбронхиальная биопсия является основным методом диагностики отторжения трансплантированных легких (чувствительность от 72 до 84%), однако инвазивная техника проведения данной методики сопряжена с риском нежелательных эффектов. Таким образом, понимание молекулярных механизмов развития отторжения трансплантата и поиск новых, менее инвазивных методов его диагностики могут способствовать улучшению отдаленных результатов трансплантации легких [48, 49].

В экспериментальных исследованиях была установлена важная регуляторная роль и диагнос-

тическая значимость микро-РНК при развитии патологических процессов после трансплантации легких (табл. 1). Показано, что микро-РНК-124 через регуляцию экспрессии хемотаксического белка моноцитов 1 влияет на пролиферацию и активацию фибробластов сосудов легких [50], что имеет большое значение при развитии хронической дисфункции трансплантата. В другом исследовании на экспериментальной модели трансплантации легких у крыс отмечено увеличение экспрессии микро-РНК-146а и микро-РНК-155 при развитии синдрома облитерирующего бронхиолита [52]. Схожие данные о возможной диагностической значимости при отторжении трансплантата легких были получены при исследовании микро-РНК-376-5р, микро-РНК-338-3р [53], микро-РНК-16 и микро-РНК-195 [54]. Было показано, что микро-РНК-199b через GSK3 $\beta$  и NF- $\kappa$ B сигнальные пути регулирует выраженность иммунных реакций при развитии отторжения после трансплантации легких [55].

Возможность использования микро-РНК в качестве сильных диагностических биомаркеров отторжения, показанная в экспериментальных исследованиях, получила подтверждение при анализе клинических данных (табл. 2). При изучении сыворотки крови пациентов с терминальной стадией легочной недостаточности в разные сроки после трансплантации легких было отмечено значительное увеличение уровней микро-РНК-21, микро-РНК-29а, микро-РНК-103 и микро-РНК-191. Особая диагностическая ценность данных биомаркеров заключается в том, что их концентрация повышается еще до клинических проявлений отторжения трансплантированных легких [56]. В других исследованиях также была установлена связь изменения профиля микро-РНК (микро-РНК-10а, микро-РНК-133b, микро-РНК-146а и микро-РНК-34а) с риском развития синдрома облитерирующего бронхиолита [11, 34].

В основе механизма развития синдрома облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких лежит пролиферация фибробластов, индуцирован-

Таблица 1

#### Результаты экспериментальных исследований профиля экспрессии микро-РНК при трансплантации легких

#### The results of experimental studies of the micro-RNA expression profile in lung transplantation

Авторы, год исследования	Экспериментальная модель	Микро-РНК	Изменение профиля экспрессии
Zhu et al., 2018	Крысы линий Fisher и Lewis	Микро-РНК-199b	↓
Wang et al., 2015	Крысы линий Brown Norway и Lewis SPF	Микро-РНК-146а, микро-РНК-155	↑
Dong et al., 2015	Мыши линий C57BL/6 и Balb/C	Микро-РНК-376-5р	↑
		Микро-РНК-338-3р	↓
Xu et al., 2015	Мыши линии C57BL/6	Микро-РНК-16 Микро-РНК-195	↓

Таблица 2

**Результаты клинических исследований профиля экспрессии микро-РНК у реципиентов легких**  
**The results of clinical studies of the micro-RNA expression profile in lung recipients**

Авторы, год исследования	Количество пациентов	Микро-РНК	Изменение профиля экспрессии
Gharib et al., 2015	21	Микро-РНК-34а-5р, микро-РНК-124-3р	↓
Xu et al., 2015	30	Микро-РНК-369-5р, микро-РНК-548, микро-РНК-628-5р, микро-РНК-134	↓
Zhang et al., 2013	18	Микро-РНК-34а, микро-РНК-299-3р, микро-РНК-451	↓
		Микро-РНК-28-5р, микро-РНК-126, микро-РНК-374а	↑
Budding et al., 2017	20	Микро-РНК-21, микро-РНК-29а, микро-РНК-103, микро-РНК-191	↑
Xu et al., 2017	83 (в том числе 34 ребенка)	Микро-РНК-10а, микро-РНК-195, микро-РНК-133b	↓
		Микро-РНК-144, микро-РНК-142-5р, микро-РНК-155	↑

ная каскадом сигнальных реакций, под действием трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). В исследовании [57] была показана способность микро-РНК-144 влиять на экспрессию TGF-β, тем самым фактически регулируя процесс фиброгенеза в трансплантате.

Возможность использования микро-РНК в качестве потенциальных неинвазивных биомаркеров отторжения была описана и в педиатрической группе реципиентов легких. Показатели концентрации циркулирующих микро-РНК-134, микро-РНК-10а, микро-РНК-195, микро-РНК-133b, микро-РНК-144, микро-РНК-142-5р и микро-РНК-155 достоверно отличались у пациентов с отторжением трансплантата [58].

Представленные данные свидетельствуют о высоком диагностическом потенциале микро-РНК для верификации отторжения при трансплантации солидных органов, в том числе легких. При этом в ряде исследований было отмечено изменение экспрессии микро-РНК еще до развития клинических проявлений отторжения трансплантата легких. Для повышения чувствительности и специфичности диагностики оправдано использование мультимаркерного анализа как одного из перспективных подходов к персонализированной медицине. Дальнейшие исследования роли как отдельных микро-РНК, так и мультимаркерных тестов на их основе, должны позволить получить достоверные критерии для ранней диагностики риска отторжения у пациентов после трансплантации легких.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the In-

ternational Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (10): 1047–1059.

2. Kreisel D, Krupnick AS, Puri V, Guthrie TJ, Trulock EP, Meyers BF et al. Short and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141 (1): 215–222. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.009.

3. Шевченко АО, Никитина ЕА, Колоскова НН, Шевченко ОП, Готье СВ. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17 (4): 4–11. *Shevchenko AO, Nikitina EA, Koloskova NN, Shevchenko OP, Got'ye SV. Kontroliruyemaya arterial'naya gipertenziya i vyzhivayemost' bez nezhelatel'nykh sobyitij u retsipi-yentov serdtsa. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2018; 17 (4): 4–11.

4. Benzmra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (12): 5440–5457. doi: 10.21037/jtd.2017.11.83.

5. Gharib SA, Edelman JD, Ge L, Chen P. Acute cellular rejection elicits distinct microRNA signatures in airway epithelium of lung transplant patients. *Transplant Direct.* 2015; 1 (10). pii: e44.

6. Verleden SE, Sacreas A, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Advances in understanding bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Chest.* 2016; 150 (1): 219–225. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.014.

7. Weigt SS, Der Hovanessian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013; 34 (3): 336–351. doi: 10.1055/s-0033-1348467.

8. Todd JL, Palmer SM. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation. *Chest.* 2011; 140 (2): 502–508. doi: 10.1378/chest.10-2838.

9. Der Hovanessian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA, Weigt SS. Chronic lung allograft dysfunction: evolving concepts and therapies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39 (2): 155–171. doi: 10.1055/s-0037-1618567.

10. Ladak SS, Ward C, Ali S. The potential role of microRNAs in lung allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35 (5): 550–559. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.018.
11. Xu Z, Nayak D, Yang W, Baskaran G, Ramchandran S, Sarma N et al. Dysregulated microRNA expression and chronic lung allograft rejection in recipients with antibodies to donor HLA. *Am J Transplant.* 2015; 15 (7): 1933–1947. doi: 10.1111/ajt.13185.
12. Hamilton BC, Kukreja J, Ware LB, Matthay MA. Protein biomarkers associated with primary graft dysfunction following lung transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017; 312 (4): L531–L541. doi: 10.1152/ajplung.00454.2016.
13. Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (8): 2650–2659. doi: 10.21037/jtd.2017.07.81.
14. Berastegui C, Gómez-Ollés S, Sánchez-Vidaurre S, Culebras M, Monforte V, López-Meseguer M et al. BALF cytokines in different phenotypes of chronic lung allograft dysfunction in lung transplant patients. *Clin Transplant.* 2017; 31 (3). doi: 10.1111/ctr.12898.
15. Greenland JR, Jewell NP, Gottschall M, Trivedi NN, Kukreja J, Hays SR et al. Bronchoalveolar lavage cell immunophenotyping facilitates diagnosis of lung allograft rejection. *Am J Transplant.* 2014; 14 (4): 831–840. doi: 10.1111/ajt.12630.
16. Sacreas A, Yang JYC, Vanaudenaerde BM, Sigdel TK, Liberto JM, Damm I et al. The common rejection module in chronic rejection post lung transplantation. *PLoS One.* 2018; 13 (10): e0205107. doi: 10.1371/journal.pone.0205107.
17. Khatri P, Roedder S, Kimura N, De Vusser K, Morgan AA, Gong Y et al. A common rejection module (CRM) for acute rejection across multiple organs identifies novel therapeutics for organ transplantation. *J Exp Med.* 2013; 210 (11): 2205–2221. doi: 10.1084/jem.20122709.
18. Zhang R, Fang H, Chen R, Ochando JC, Ding Y, Xu J. IL-17A is critical for CD8+ T effector response in airway epithelial injury after transplantation. *Transplantation.* 2018; 102 (12): e483–e493. doi: 10.1097/TP.0000000000002452.
19. Gupta PK, Wagner SR, Wu Q, Shilling RA. IL-17A blockade attenuates obliterative bronchiolitis and IFN- $\gamma$  cellular immune response in lung allografts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017; 56 (6): 708–715. doi: 10.1165/rcmb.2016-0154OC.
20. Agbor-Enoh S, Chan JL, Singh A, Tunc I, Gorham S, Zhu J et al. Circulating cell-free DNA as a biomarker of tissue injury: assessment in a cardiac xenotransplantation model. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (8): 967–975. doi: 10.1016/j.healun.2018.04.009.
21. Zou J, Duffy B, Slade M, Young AL, Steward N, Hachem R et al. Rapid detection of donor cell free DNA in lung transplant recipients with rejections using donor-recipient HLA mismatch. *Hum Immunol.* 2017; 78 (4): 342–349. doi: 10.1016/j.humimm.2017.03.002.
22. Yang JYC, Sarwal MM. Transplant genetics and genomics. *Nat Rev Genet.* 2017; 18 (5): 309–326. doi: 10.1038/nrg.2017.12.
23. Yang JYC, Verleden SE, Zarinsefat A, Vanaudenaerde BM, Vos R, Verleden GM et al. Cell-free DNA and CXCL10 derived from bronchoalveolar lavage predict lung transplant survival. *J Clin Med.* 2019; 8 (2). pii: E241. doi: 10.3390/jcm8020241.
24. Jaksch P, Taghavi S, Klepetko W, Salama M. Pretransplant serum human chitinase-like glycoprotein YKL-40 concentrations independently predict bronchiolitis obliterans development in lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148 (1): 273–281. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.059.
25. Der Hovanessian A, Weigt SS, Palchevskiy V, Shino MY, Sayah DM, Gregson AL et al. The role of TGF- $\beta$  in the Association between primary graft dysfunction and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant.* 2016; 16 (2): 640–649. doi: 10.1111/ajt.13475.
26. Westall GP, Snell GI, Loskot M, Levvey B, O'Hehir R, Hedger MP et al. Activin biology after lung transplantation. *Transplant Direct.* 2017; 3 (6): e159. doi: 10.1097/TXD.0000000000000676.
27. Harris A, Krams SM, Martinez OM. MicroRNAs as immune regulators: implications for transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10 (4): 713–719. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03032.x
28. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009; 19 (1): 92–105.
29. Sood P, Krek A, Zavolan M, Macino G, Rajewsky N. Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103 (8): 2746–2751.
30. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009; 136 (2): 215–233.
31. Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev.* 2011; 91 (3): 827–887.
32. Adams BD, Kasinski AL, Slack FJ. Aberrant regulation and function of microRNAs in cancer. *Curr Biol.* 2014; 24 (16): R762–76.
33. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко АО. Микро-РНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018; 63 (7): 403–409. Velikij DA, Gichkun OE, Shevchenko AO. Mikro-RNK: rol' v razvitii serdechno-sosudistyh zabolevanij, perspektivy klinicheskogo primeneniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2018; 63 (7): 403–409.
34. Di Carlo S, Rossi E, Politano G, Inghilleri S, Morbini P, Calabrese F et al. Identification of miRNAs potentially involved in bronchiolitis obliterans syndrome: a computational study. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0161771. doi: 10.1371/journal.pone.0161771.
35. Atarod S, Dickinson AM. MicroRNAs: The missing link in the biology of graft-versus-host disease? *Front Immunol.* 2013; 4: 420. doi: 10.3389/fimmu.2013.00420.
36. Zampetaki A, Mayr M. MicroRNAs in vascular and metabolic disease. *Circ Res.* 2012; 110 (3): 508–522. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247445.
37. Amrouche L, Rabant M, Anglicheau D. MicroRNAs as biomarkers of graft outcome. *Transplant Rev (Orlando).* 2014; 28 (3): 111–118. doi: 10.1016/j.trre.2014.03.003.

38. Shan J, Feng L, Luo L, Wu W, Li C, Li S et al. MicroRNAs: potential biomarker in organ transplantation. *Transpl Immunol.* 2011; 24 (4): 210–215. doi: 10.1016/j.trim.2011.03.004.
39. Sarma NJ, Tiriveedhi V, Ramachandran S, Crippin J, Chapman W, Mohanakumar T. Modulation of immune responses following solid organ transplantation by microRNA. *Exp Mol Pathol.* 2012; 93 (3): 378–385. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.09.020.
40. Sukma DI, Hollander Z, Lam KK, McManus JW, Tebbutt SJ, Ng RT et al. Association of Serum MiR-142-3p and MiR-101-3p Levels with Acute Cellular Rejection after Heart Transplantation. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170842.
41. Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A, Guillemain R, Aubert O, Varnous S et al. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. *Eur Heart J.* 2014; 35 (45): 3194–3202.
42. Singh N, Heggermont W, Fieuws S, Vanhaecke J et al. Endothelium-enriched microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 1376–1384.
43. Zununi Vahed S, Poursadegh Zonouzi A, Mahmood-poor F, Samadi N, Ardalan M, Omidi Y. Circulating miR-150, miR-192, miR-200b, and miR-423-3p as Non-invasive biomarkers of chronic allograft dysfunction. *Arch Med Res.* 2017; 48 (1): 96–104. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.004.
44. Sui W, Yang M, Li F, Chen H, Chen J, Ou M et al. Serum microRNAs as new diagnostic biomarkers for pre- and post-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46 (10): 3358–3362. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.08.050.
45. Scian MJ, Maluf DG, Mas VR. MiRNAs in kidney transplantation: potential role as new biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013; 13 (1): 93–104. doi: 10.1586/erm.12.131.
46. Farid WR, Pan Q, van der Meer AJ, de Ruiter PE, Ramakrishnaiah V, de Jonge J et al. Hepatocyte-derived microRNAs as serum biomarkers of hepatic injury and rejection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18 (3): 290–297.
47. Liu X, Zhan Z, Xu L, Ma F, Li D, Guo Z et al. MicroRNA-148/152 impair innate response and antigen presentation of TLR-triggered dendritic cells by targeting CaMKII $\alpha$ . *J Immunol.* 2010; 185 (12): 7244–7251.
48. De Vlaminc I, Martin L, Kertesz M, Patel K, Kowarsky M, Strehl C et al. Noninvasive monitoring of infection and rejection after lung transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (43): 13336–13341. doi: 10.1073/pnas.1517494112.
49. Zhang W, Zhou T, Ma SF, Machado RF, Bhorade SM, Garcia JG. MicroRNAs implicated in dysregulation of gene expression following human lung transplantation. *Transl Respir Med.* 2013; 1 (1). doi: 10.1186/2213-0802-1-12.
50. Wang D, Zhang H, Li M, Frid MG, Flockton AR, McKeon BA et al. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts. *Circ Res.* 2014; 114 (1): 67–78. doi: 10.1161/Circresaha.114.301633.
51. Sigdel TK, Vitalone MJ, Tran TQ, Dai H, Hsieh S-C, Salvatierra O et al. A rapid noninvasive assay for the detection of renal transplant injury. *Transplantation.* 2013; 96 (1): 97–101. doi: 10.1097/TP.0b013e318295ee5a.
52. Wang J, Cao H, Hong X, Chen GH, Fan HM, Li QC et al. MicroRNA screening and functional study of obliterative bronchiolitis in a rat model simulating lung transplantation. *Genet Mol Res.* 2015; 14 (4): 19309–19316. doi: 10.4238/2015.December.29.40.
53. Dong M, Wang X, Zhao HL, Chen XL, Yuan JH, Guo JY et al. Integrated analysis of transcription factor, microRNA and LncRNA in an animal model of obliterative bronchiolitis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8 (6): 7050–7058.
54. Xu Z, Nayak DK, Benschhoff N, Hachem R, Gelman AE, Mohanakumar T. De novo-developed antibodies to donor MHC antigens lead to dysregulation of microRNAs and induction of MHC class II. *J Immunol.* 2015; 194 (12): 6133–6143. doi: 10.4049/jimmunol.1401848.
55. Zhu L, Xu H, Lv W, He Z, Ye P, Wang Y et al. MiR-199b-5p regulates immune-mediated allograft rejection after lung transplantation through the GSK3 $\beta$  and NF- $\kappa$ B pathways. *Inflammation.* 2018; 41 (4): 1524–1535. doi: 10.1007/s10753-018-0799-2.
56. Budding K, Rossato M, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, Radstake TRDJ, Otten HG. Serum miRNAs as potential biomarkers for the bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transpl Immunol.* 2017; 42: 1–4. doi: 10.1016/j.trim.2017.04.002.
57. Xu Z, Ramachandran S, Gunasekaran M, Zhou F, Trulock E, Kreisel D et al. MicroRNA-144 dysregulates the transforming growth factor- $\beta$  signaling cascade and contributes to the development of bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (9): 1154–1162. doi: 10.1016/j.healun.2015.03.021.
58. Xu Z, Yang W, Steward N, Sweet SC, Danziger-Isakov L, Heeger PS et al. Role of circulating microRNAs in the immunopathogenesis of rejection after pediatric lung transplantation. *Transplantation.* 2017; 101 (10): 2461–2468. doi: 10.1097/TP.0000000000001595.

Статья поступила в редакцию 15.03.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 15.03.2019

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-145-149

## ГАЛЕКТИН-3 У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

А.А. Улыбышева<sup>1, 2</sup>, О.П. Шевченко<sup>1, 3</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 3</sup>, А.О. Шевченко<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Представлен анализ опубликованных данных о диагностической ценности и прогностической роли галектина-3 у пациентов при сердечной недостаточности и у реципиентов трансплантированного сердца. Изменение уровня галектина-3 у реципиентов сердца предположительно может иметь значение для оценки риска развития отторжения, а также фиброза трансплантированного сердца, однако данных об эффективности галектина-3 как биомаркера развития посттрансплантационных осложнений недостаточно, необходимы дальнейшие исследования.

*Ключевые слова:* галектин-3, сердечная недостаточность, фиброз миокарда, трансплантация сердца.

## GALECTIN-3 IN HEART RECIPIENTS

A.A. Ulybysheva<sup>1, 2</sup>, O.P. Shevchenko<sup>1, 3</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 3</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current literature devoted to the analysis of the diagnostic and prognostic role of biomarker galectin-3 in patients with heart failure and heart recipients. Measuring the level of galectin-3 in heart recipients may presumably be important for assessing the risk of developing rejection and fibrosis of the transplanted heart, but data on the effectiveness of galectin-3 as a biomarker for the development of post-transplant complications are not enough, further studies are needed.

*Key words:* galectin-3, heart failure, myocardial fibrosis, heart transplantation.

В последнее десятилетие в клинической трансплантологии одним из активно разрабатываемых вопросов является поиск подходов и методов неинвазивной (малоинвазивной) диагностики осложнений у реципиентов солидных органов [1].

Актуальность постановки подобной задачи очевидна и связана с ростом количества трансплантаций, увеличением продолжительности и улучшением качества жизни реципиентов с трансплантированными органами (сердцем, легкими, печенью, почкой); с необходимостью если не отказаться от многократно повторяемых инвазивных диагностических проце-

дур, в первую очередь биопсий, то хотя бы сократить их количество, частично заменив функциональными и/или лабораторными тестами [2].

Определенные успехи на этом пути уже были достигнуты. Среди таковых следует упомянуть функциональный тест, основанный на оценке упруго-эластических свойств крупных магистральных артерий при помощи ультрасонографического исследования. Этот показатель отражает изменения внутреннего просвета общей сонной артерии под воздействием пульсовой волны, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отноше-

**Для корреспонденции:** Улыбышева Адэля Анверовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

**For correspondence:** Ulybysheva Adelya Anverovna. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

нии отторжения сердечного трансплантата и может служить скрининговым тестом для выявления пациентов с высоким риском развития посттрансплантационных осложнений [3].

Использование биомаркеров как количественных показателей и индикаторов физиологических и/или патологических процессов у реципиентов донорских органов активно развивается в течение последних двух десятилетий. Так, показана перспективность оценки риска выявления и прогнозирования развития отторжения сердечного трансплантата с помощью измерения концентрации в периферической крови растворимой формы лиганда (CD40) sCD40L, тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), плацентарного фактора роста (PlGF-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), стимулирующего фактора роста (ST2) и др. [4–6]. Поиск новых биомаркеров и разработка неинвазивных методов позволит улучшить доклиническую диагностику осложнений у пациентов с трансплантированным сердцем.

Одним из перспективных диагностических маркеров развития и тяжести течения сердечной недостаточности (СН) является галектин-3 [7]. Настоящий обзор посвящен анализу опубликованных данных о диагностической и прогностической роли галектина-3 у реципиентов трансплантированного сердца.

## СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ГАЛЕКТИНА-3

Галектин-3 (Mac-2, СВР-35, L29, LBP) относится к семейству  $\beta$ -галактозидсвязывающих белков, которые играют важную роль в регуляции процессов воспаления, иммунного ответа, дегенерации нервной ткани и фиброза. Галектин-3 экспрессируется многими клетками – нейтрофилами, макрофагами, эозинофилами, остеокластами, а также фибробластами миокарда и др. Его экспрессия наиболее выражена в легких, желудке, кишечнике, матке, надпочечниках, в меньшей степени – в сердце, печени, почках, головном мозге и поджелудочной железе [8].

В структуре галектина-3 различают два функциональных домена – N-концевой (регуляторный) домен и C-концевой (углеводсвязывающий) домен, связанных между собой углеводраспознающим доменом [9]. Галектин-3 обладает способностью к распознаванию молекул углеводов и коллагенподобных доменов вследствие его пространственной конфигурации и химической структуры, что позволяет ему взаимодействовать с широким спектром внеклеточных веществ – углеводами, белками, а также негликозилированными молекулами и внеклеточными рецепторами [10, 11].

Механизм действия галектина-3 может быть различным и зависит от его локализации: внутри клетки он позволяет защитить клетки от апоптоза, вне клетки его действие, напротив, способствует гибели

клеток, так как он является ингибитором апоптоза. Галектин-3 также может инициировать клеточный рост, дифференцировку, адгезию, хемоаттракцию и миграцию клеток [12].

Галектин-3 играет важную роль в защите организма от различных патогенов. Обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, галектин-3 индуцирует адгезию нейтрофилов и высвобождение провоспалительных факторов лейкоцитов и тучных клеток, а также участвует в фагоцитозе [13].

## ГАЛЕКТИН-3 – МАРКЕР СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Одни из первых исследований галектина-3 при СН были выполнены van Kimmenade et al. Исследование диагностического и прогностического значения галектина-3 по сравнению с уже зарекомендовавшим себя в клинической практике натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) показало, что галектин-3 обладает лучшей прогностической значимостью в отношении 60-дневной смертности в сравнении с NT-proBNP [14]. При совместном определении галектина-3 с NT-proBNP прогностическая значимость второго повышалась; а увеличение концентрации обоих биомаркеров могло указывать на возрастание риска госпитализации или смертности пациентов [15].

Исследование 190 пациентов с инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) провели Medvedeva et al. У всех пациентов в плазме крови были определены уровни следующих биомаркеров: галектин-3, NT-proBNP, С-реактивный белок, IL-6, цистатин-С и др. Было установлено, что галектин-3 является наиболее чувствительным и специфичным биомаркером для определения риска смерти у пациентов с ХСН: уровень галектина-3 повышается у всех пациентов, независимо от функционального класса СН по NYHA [16]. Было обнаружено, что экспрессия галектина-3 повышена у пациентов с острой СН и ХСН [17].

В ходе исследования Lok et al. был обнаружен повышенный уровень галектина-3 и NT-proBNP у пациентов с СН и выраженным нарушением функции почек [18]. Felker et al. у пациентов с СН установили достоверную связь между уровнем галектина-3 и тяжестью почечной дисфункции [15]. Однако уровень галектина-3 может быть также увеличен у пациентов с онкологическими заболеваниями, при фиброзе печени, при аутоиммунных заболеваниях, что требует осторожности при интерпретации результатов его определения [19, 20].

Установлено, что величина уровня галектина-3 в плазме крови более 17,8 нг/мл связана с повышенным риском развития неблагоприятного исхода у пациентов, страдающих СН [18, 21].

Галектин-3 может иметь прогностическое значение в отношении развития отдаленных событий среди пациентов, страдающих СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [22]. Наблюдается зависимость между уровнем галектина-3 и течением СН: при уменьшении тяжести заболевания наблюдается снижение концентрации биомаркера, и наоборот, повышение уровня галектина-3 указывает на развитие СН [23].

В исследованиях Veiras-Fernandes et al. наблюдалась повышенная экспрессия галектина-3 у пациентов с терминальной стадией СН, которые были поставлены в лист ожидания на трансплантацию сердца (ТС), по сравнению со здоровыми добровольцами. Уровень галектина-3 в плазме крови коррелировал с фракцией выброса левого желудочка миокарда и был выше у пациентов с СН. Таким образом, определение уровня галектина-3 может быть потенциально значимо в отношении прогноза нежелательных сердечно-сосудистых событий [24].

### ГАЛЕКТИН-3 ПРИ ФИБРОЗЕ МИОКАРДА

Фиброз сердца является одним из ключевых компонентов в патогенезе СН. Разрастание фиброзной ткани в межклеточном пространстве создает благоприятные условия для развития спаечного процесса в полости перикарда с последующим нарушением насосной функции сердца. Это способствует снижению притока кислорода и питательных веществ к кардиомиоцитам, замедляет прохождение по ним нервных импульсов [25]. Галектин-3 был идентифицирован как фактор, влияющий на развитие фиброза в миокарде [26]. В эксперименте на лабораторных животных установлено, что в ответ на стимуляцию альдостероном макрофаги начинают экспрессию галектина-3, который является стимулом пролиферации фибробластов и выработки коллагена в миокарде [27, 28].

При исследовании сыворотки крови 60 пациентов с СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка было показано, что уровень галектина-3 у больных с СН с сохраненной фракцией выброса достоверно выше, чем у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса и достоверно коррелирует с фракцией выброса левого желудочка ( $p < 0,05$ ). Это может свидетельствовать о прогрессировании диастолической дисфункции левого желудочка вследствие выраженного фиброза миокарда у больных с СН со сниженной фракцией выброса [29].

Экспрессия галектина-3 увеличивается при развитии фиброза и снижается после приема лекарственной терапии, плановое измерение уровня биомаркера у пациентов с СН может использоваться для выявления лиц с высоким риском повторной госпитализации [30]. Gandhi et al. исследовали концентрацию галектина-3 во время лечения хронической СН

антагонистами минералкортикоидных рецепторов. В исследование был включен 151 пациент. Пациенты были распределены на группы по исходным показателям уровня галектина-3 и влиянию лечения на развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий на протяжении 10 месяцев. Хотя статистический анализ не выявил наличия связи между уровнем галектина-3 в плазме крови и применением антагонистов минералкортикоидных рецепторов, авторы делают заключение о необходимости дополнительных клинических исследований роли галектина-3 в подборе лечебной терапии у больных СН [31].

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Предположительно измерение уровня галектина-3 при трансплантации сердца может иметь диагностическое и прогностическое значение для оценки риска развития посттрансплантационных осложнений [32, 33].

Franekova et al. исследовали значения ряда биомаркеров, оказывающих влияние на развитие следующих процессов после ТС: фиброз миокарда (галектин-3), сердечная недостаточность (NT-proBNP), кардиоренальный синдром (цистатин С) и некроз кардиомиоцитов (hsTnT – высокочувствительный тропонин Т). В исследование был включен 121 пациент. У пациентов оценивали следующие показатели: фракция выброса левого желудочка, наличие отторжения и выживаемость в течение года после ТС. Измерение концентрации биомаркеров в плазме крови проводили спустя 10 суток и через год после операции. Через год после ТС уровни цистатина С, тропонина Т и галектина-3 были повышены у лиц со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Ни один из исследуемых биомаркеров не был связан с развитием отторжения трансплантированного сердца, но концентрации тропонина Т и NT-proBNP у пациентов с отторжением были несколько выше через год после ТС [34].

Grupper et al. исследовали динамику концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов сердца. Уровень галектина-3 измеряли у 62 пациентов до и спустя год после ТС. Уровень галектина-3 был достоверно выше референсного значения, используемого для стратификации риска СН ( $>17,8$  нг/мл), у 35 пациентов, перенесших ТС. Выявлена обратная корреляция между уровнем галектина-3 и скоростью клубочковой фильтрации как до, так и после ТС. Не выявлено связи между уровнем галектина-3, наличием гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза после ТС. Результаты исследования позволили предположить, что галектин-3 является скорее системным биомаркером, нежели кардиоспецифическим [35].

Опубликованные в последние годы данные позволяют полагать, что повышенная экспрессия галектина-3 в ответ на патологический процесс в сердце может иметь диагностическое значение. Экспрессия галектина-3 минимальна или практически отсутствует у здоровых лиц, а также у пациентов во время ремиссии или заболевания в компенсированной стадии. Экспрессия галектина-3 максимальна на пике формирования фиброза и воспаления. Имеются данные о потенциальной связи галектина-3 с развитием посттрансплантационных осложнений, однако требуются дополнительные исследования.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Patel JK, Kobashigawa JA. Thoracic organ transplantation: Laboratory methods. *Methods in Molecular Biology*. 2013; 1034: 127–143.
2. Labarrere CA, Jaeger BR. Biomarkers of heart transplant rejection: the good, the bad, and the ugly! *Transplantational Research*. 2012; 159 (4): 238–251.
3. Shevchenko AO, Nasyrova AA, Tunyaeva IU, Ilynsky IV, Shevchenko OP, Poptzov VN, Gautier SV. Cardiac transplant rejection correlated with non-invasive predictors: common carotid artery wall functional indices and blood levels of biomarkers. *ESOT Brussels*. 2015; 53 (S1): 367.
4. Maisel AS. Cardiac biomarkers: expert advice for clinicians. *JayPee Brothers*. 2012.
5. McMinn JF, Lang NN, McPhadden A et al. Biomarkers of acute rejection following cardiac transplantation. *Biomarkers in Medicine*. 2014; 8 (6): 815–832.
6. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко АО. Микро-РНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (7): 403–409. Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko AO. Mikro-RNK: rol' v razvitii serdechno-sosudistykh zabolevanij, perspektivy klinicheskogo primeneniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63 (7): 403–409. [In Russ, English abstract].
7. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M et al. Novel biomarkers of heart failure. *Advanced in Clinical Chemistry*. 2016. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.09.002
8. Diaz-Alvarez L, Ortega E. The Many Roles of Galectin-3, a Multifaceted Molecule, in Innate Immune Responses against Pathogens. *Mediators Inflamm*. 2017. doi: 10.1155/2017/9247574.
9. Dalzell JR, Jackson CE, McDonagh TA, Gardner RS. Novel biomarkers in heart failure: An overview. *Biomarkers in Medicine*. 2009; 3 (5): 453–463.
10. Васильева ОА, Якушина ВД, Рязанцева НВ, Новицкий ВВ. Возможности использования галектина-3 в лабораторной диагностике. *Клинико-лабораторный консилум*. 2011; 2: 12–16. Vasiljeva OA, Yakushina VD, Ryazantseva NV, Novitsky VV. Use galectine-3 in laboratory diagnostics. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2011; 2: 12–16. [In Russ, English abstract].
11. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004; 110: 3121–3128.
12. Hoyer KK, Pang M, Gui D et al. An antiapoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. *Am J Pathol*. 2004; 164: 893–902.
13. Bik MA. The role of galectin-3 and galectin-9 in the chronic inflammation of rheumatoid arthritis. *A thesis submitted to the University of Birmingham for the degree of Doctor of Philosophy*. 2009: 1–194.
14. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT et al. Utility of amino-terminal probrain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1217–1224.
15. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK et al. Prognostic value of galectin-3 in chronic heart failure: results from the HF-ACTION study. *Eur Heart J*. 2010; 31 (Suppl 1): 429.
16. Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, Yaranov DM, Shchukin YV. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva Cardioangiol*. 2016; 64 (6): 595–602.
17. De Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010; 7 (1): 1–8.
18. Lok DJA, van der Meer P, Bruggink-Andre' de la Porte PW et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *ClinResCardiol*. 2010; 99: 323–328.
19. Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. ST2 and galectin-3: ready for prime time? *EJIFCC*. 2016; 3: 238–252.
20. Maisel AS, Choudhary R. Biomarkers in acute heart failure – state of the art. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9: 478–490.
21. Qiu-Sheng Yin, Bing Shi, Lan Dong, Lei Bi. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol*. 2014 Mar; 11 (1): 79–82. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.014.
22. Малинова ЛИ, Подболотов РА, Поварова ТВ, Плетнева ГФ. Натрийуретические пептиды и галектин-3 у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015; 1: 41–46. Malinova LI, Podbolotov RA, Povarova TV, Pletneva GF. Natriuretic peptides and Galectin-3 in senile heart failure patients with preserved ejection fraction. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015; 1: 41–46. [In Russ, English abstract].
23. Coromilas E, Que-Xu E, Moore D, Kato TS, Wu Ch, JiR, Givens R et al. Dynamics and prognostic role of galectin-3 in patients with advanced heart failure, during left ventricular assist device support and following heart transplantation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 138–148.

24. *Beiras-Ferdnandez A, Weis F, Rothkopf J, Kaczmarec I, Ledderose C, Dick A et al.* Local expression of myocardial galectin-3 does not correlate with its serum levels in patients undergoing heart transplantation. *Ann Transplant.* 2013; 18: 643–650.
25. *Драпкина ОМ, Емельянов АВ.* Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия.* 2013; 19: 487–494. *Drapkina OM, Emel'yanov AV.* Fibroz i fibrillyatsiya predserdiy – mekhanizmy i lechenie. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013; 19: 487–494. [In Russ, English abstract].
26. *Lok SI, Nous FM, van Kuik J et al.* Myocardial fibrosis and pro-fibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48: 407–415.
27. *Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, De Boer RA.* Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2013; 33 (1): 67–75.
28. *Traber PG, Chou H, Zomer E, Hong F, Klyosov A, Fiel MI, Friedman SL.* Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS One.* 2013; 8: e75361.
29. *Дуболазова ЮВ.* Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. *Dubolazova YuV.* Ocenka klinicheskogo techeniya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti s sokhranennoy frakciej vy'brosa: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М., 2012. [In Russ, English abstract]
30. *Лакомкин СВ, Скворцов АА, Горюнова ТВ, Масенко ВП, Терещенко СН.* Галектин-3 – новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2012; 3: 45–52. *Lakomkin SV, Skvortsov AA, Goryunova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN.* Galektin-3 – novyy marker diagnostiki i prognoza khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Kardiologiya.* 2012; 3: 45–52. [In Russ, English abstract].
31. *Gandhi PU, Motiwala SR, Belcher AM, Gaggin HK, Weiner RB, Baggish AL, Januzzi JL.* Galectin-3 and mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *American Heart Journal.* 2015; 169 (3): 404–411.e3.
32. *Maisel A, Kim P.* Galectin-3 After Heart Transplantation: Does it Get Better? *JACC: Heart Failure.* 2016; 4 (11): 857–859.
33. *Maisel A, Kim P, Stendardi W.* Galectin-3 After Heart Transplantation Does it Get Better? *JACC: Heart failure.* 2016; 4(11).
34. *Franekova J, Hoskova I, Secnik P, Pazdernik M, Kotrbata M, Kubicek Z, Jabor A.* The role of timely measurement of galectin-3, NT-proBNP, cystatin C, and hsTnT in predicting prognosis and heart function after heart transplantation. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 2: 339–344.
35. *Grupper A, Nativi-Nativi J, Maleszewski JJ, Geske JR, Kremers WK, Edwards BS et al.* Circulating galectin-3 levels are persistently elevated after heart transplantation and are associated with renal dysfunction. *JACC: Heart Failure.* 2016; 4: 847–856.

Статья поступила в редакцию 15.03.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 15.03.2019

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-150-160

## ШВАННОМЫ СЕРДЦА

*И.М. Ильинский<sup>1, 2</sup>, А.С. Иванов<sup>1</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, М.К. Луговский<sup>1</sup>*<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Первичные опухоли сердца представлены многочисленными морфологическими формами. Одной из самых редких форм является шваннома сердца. Она представляет собой опухоль из клеток шванна, который продуцирует миелин оболочек периферических нервов. Частота их встречаемости от 0,02 до 0,056% от всех первичных опухолей. Впервые шваннома была описана в 1972 году и по настоящий момент является предметом пристального изучения клиницистов и морфологов, что связано с редкостью диагностики и с особенностями гистологического строения. В настоящее время, по данным литературы, в мире диагностировано 23 шванномы сердца, из которых 8 определялись в правом предсердии. В процессе исследования данного типа опухолей в 1920 году шведским ученым N. Antoni были определены два типа опухолей в зависимости от типа клеточной архитектуры (тип А и тип В). Тип А состоит из веретенообразных клеток в виде пучков, а тип В – из клеток полигональной формы с обильной цитоплазмой, и располагаются они не плотно. Также помимо определения специфических клеток диагноз «шваннома» может быть подтвержден в связи с сильным диффузным равномерным окрашиванием белка S100. Единственным методом лечения является хирургическая коррекция в соответствии с правилами онкологической хирургии с замещением образовавшегося вследствие резекции опухоли дефицита тканей различными биологическими и синтетическими материалами. При невозможности выполнения полного иссечения опухоли единственным методом лечения является выполнение трансплантации сердца

*Ключевые слова: шваннома сердца, опухоль сердца, кардиоонкология.*

## HEART SCHWANNOMA

*I.M. Iljinsky<sup>1, 2</sup>, A.S. Ivanov<sup>1</sup>, N.P. Mogeiko<sup>1</sup>, M.K. Lugovskiy<sup>1</sup>*<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

Primary tumors of the heart are presented by different morphological types. One of the rarest forms is a schwannoma of the heart. It consists of the Schwann cells or neurolemmocytes, which produces the myelin constituent of peripheral nerves. Frequency is from 0.02 to 0,056% of all primary tumors. First time it was described in 1972 and it is currently the subject of intense study by clinicians and morphologists, which is associated with the extreme rare diagnostic and peculiarities of the histological structure. Thus far 23 cases of this disease have been reported in the literature, 8 of them located primarily in the right atrium. During the study of this type of tumor in 1920, the Swedish scientist N. Antoni identified two types of tumors depending on the type of cellular architecture (type A and type B). Type A consists of spindle-shaped cells in the form of bundles, and type B consists of polygonal cells with abundant cytoplasm and they are not tightly arranged. Also, in addition to identifying specific cells, the diagnosis of schwannoma can be confirmed due to the strong diffuse staining of the S100 protein. The only method of treatment is surgical correction with the replacement of the tissue deficit with various biological and synthetic materials after tumour resection. If it is impossible to perform a complete excision of the tumor, heart transplant is the only kind of treatment.

*Key words: heart schwannoma, heart tumors, cardiac oncology.*

**Для корреспонденции:** Луговский Максим Константинович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 590-62-05. E-mail: lugovskiymax@gmail.com

**For correspondence:** Lugovskiy Maksim Konstantinovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (926) 590-62-05. E-mail: lugovskiymax@gmail.com

Кардиоонкология, термин, введенный в литературу Б.В. Петровским в 1997 г. [2], в настоящее время прочно вошла в одно из направлений кардиохирургии и трансплантологии. Многообразие морфологических форм первичных опухолей сердца, их объем и возможность прорастания стенок сердца делает необходимым использование трансплантации сердца как радикального метода лечения.

Данный литературный обзор посвящен крайне редкой назологической форме новообразований сердца – шванноме.

Шванномы (синонимы: неврилеммома, невринома) – это опухоли из клеток Шванна, которые продуцируют миелин оболочек периферических нервов [40]. Они представляют собой первичные нейрогенные новообразования и могут развиваться в любой части тела [36]. Главным образом шванномы возникают в области головы и шеи. Они могут также присутствовать в грудной клетке, преимущественно в заднем средостении и очень редко в среднем средостении [46].

Непосредственно в сердце шванномы встречаются крайне редко [39], они составляют от 0,02 до 0,056% от всех неоплазм [35]. Шванномы почти всегда доброкачественные, хотя описаны первично злокачественными [16] и метастатическими опухолями [18]. Считают, что они возникают из клеток оболочек кардиальных ветвей блуждающего нерва и сердечного сплетения [16, 29].

Тщательное гистологическое и иммуногистохимическое исследование шванном имеет большое клиническое значение, так как у них имеется, хотя и минимальный, потенциал трансформации в злокачественную форму. При росте даже доброкачественных шванном могут появиться клинические признаки сдавливания смежных структур – крупных сосудов, полостей сердца, медиастинальных структур и коронарных артерий.

**Эпидемиология.** Шванномы встречаются в любом возрасте, с пиковой частотой между третьим и шестым десятилетием. В одном из обзоров литературы [15] возраст пациентов колебался от 12 до 72 лет. Отсутствуют половые различия в частоте этих опухолей, но в исследовании [15] шванномы преобладали у женщин – в 71 % (n = 10) наблюдений.

Первое сообщение о доброкачественной шванноме сердца относится к 1972 году (табл. 1). Эта опухоль представляла собой 1,5-сантиметровый инкапсулированный узелок в стенке правого предсердия с типичными гистологическими особенностями опухоли нейрогенного происхождения. С тех пор каждое наблюдение шванномы сердца становилось предметом публикации.

Bizzarri et al. нашли в литературе восемь случаев первичной неврилемомы сердца [4], а Jassal et al. – только пять наблюдений первичной шванномы сердца по Медлайн за период с 1966-го по 2002 год [20].

Таблица 1

### Доброкачественные шванномы сердца Benign schwannomas of the heart

№	Автор и год публикации	Локализация	Пол	Возраст
1	Gleason T.H. et al., 1972	Правое предсердие	–	–
2	Monroe B. et al., 1984	Правое предсердие	М	70
3	Forbes A.D. et al., 1994	Левое предсердие	М	35
4	Hashimoto T. et al., 1998	Перикард	Ж	46
5	Bizzarri F. et al., 2001	Правое предсердие	М	72
6	Jassal D.S. et al., 2003	Правое предсердие	Ж	49
7	Sirlak M. et al., 2003	Левое предсердие	Ж	61
8	Nakamura K. et al., 2003	Правое предсердие	Ж	33
9	Stolf N.A. et al., 2006	Правое предсердие	Ж	56
10	Early S.A. et al., 2007	Правое предсердие	М	57
11	La Francesca S. et al., 2007	Левый желудочек	–	–
12	Sevimli S. et al., 2007	Левый желудочек	Ж	57
13	Rajesh G.N. et al., 2013	Перикард	Ж	38
14	Zhang X.H. et al., 2013	Перикард	Ж	50
15	Chung J.H. et al., 2014	Перикард	М	35
16	Hwang S.K., Jung S.H., 2014	Левое предсердие	Ж	55
17	Jung J.C. et al., 2015	Межпредсердная перегородка	Ж	69
18	Son K.H. et al., 2015	Межпредсердная перегородка	Ж	42
19	Yun P.J. et al., 2016	Перикард	Ж	48
20	Koujanian S. et al., 2017	С пр. предсердия на пр. желудочек	Ж	47
21	Almobarak A.A. et al., 2018	Перикард	М	30
22	Собственное наблюдение, 2019	Правое предсердие	Ж	73

По данным Stolf et al., к году публикации зарегистрировано всего 10 случаев шванномы сердца [43]. В более поздней работе сообщается уже о 14 доброкачественных шванномах предсердий [15]. Hwang и Jung в литературе зафиксировали 16 наблюдений первичной шванномы сердца [17]. Almobarak et al. в англоязычной литературе выявили всего 24 наблюдения шванном сердца: шваннома непосредственно в стенке сердца ( $n = 18$ ) и перикардиальная шваннома ( $n = 6$ ) [3].

#### **Локализация доброкачественных шванном.**

Большинство шванном локализуются на правой стороне сердца и находятся в непосредственной близости от межпредсердной перегородки, прорастая в стенку правого предсердия и межпредсердную перегородку (табл. 1). Первичные шванномы сердца возникают из миелинизированных нервов, расположенных в жировой клетчатке эпикарда. Эти нервы в основном расположены в области правых отделов сердца, особенно в области правого предсердия и близко к сердечному сплетению. Однако шванномы могут быть и в левом предсердии, вблизи устьев легочных артерий или в атриовентрикулярной борозде [43]. По мнению Hwang и Jung, в сердце шванномы с одинаковой частотой локализуются в правом или левом предсердии, но реже могут быть и в других отделах сердца [17].

Небольшое количество наблюдений доброкачественных шванном было зарегистрировано в перикарде [49]. Здесь они встречаются еще реже, чем непосредственно в сердце, и составляют от 6,7 до 12,8% всех опухолей в области сердца. Перикардиальные шванномы возникают также из кардиальных ветвей блуждающего нерв или из сердечного сплетения [16, 17]. Ниже мы приводим краткое описание доброкачественных и злокачественных шванном, растущих из различных отделов сердца.

**Доброкачественные шванномы правого предсердия.** У 72-летнего мужчины, который обратился с жалобами на появившуюся прогрессирующую одышку и боль в грудной клетке, семь лет тому назад была выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу аденокарциномы почки. Обследование выявило опухоль правого предсердия. Она была удалена хирургическим путем. Морфологическое исследование определило опухоль как первичную неврилемому правого предсердия [4].

У 49-летней женщины при эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии в правом предсердии было выявлено образование размером  $5 \times 3$  см. В условиях искусственного кровообращения из полости правого предсердия было удалено образование, расположенное в области атриовентрикулярной борозды. Макроскопически опухоль была инкапсулирована, имела яйцевидную форму размерами  $6,4 \times 5,5 \times 3,4$  см, массой 70,9 г. Поверхность

разреза имела неоднородный желто-беловатый цвет. Микроскопическое исследование показало, что опухоль состоит из веретенообразных опухолевых клеток с эозинофильной цитоплазмой и удлинёнными ядрами. На основании гистологического и иммуногистохимического исследования был поставлен диагноз «доброкачественная шваннома правого предсердия» [20].

В сообщении Stolf et al. описывается случай выявления у 56-летней женщины на рентгенограмме грудной клетки аномального силуэта правого отдела сердца. Компьютерная томография показала в стенке правого предсердия неоднородную плотную опухолевую массу с кальцификатами [43]. Опухоль сдавливала правое предсердие и верхнюю полую вену. В условиях искусственного кровообращения на работающем сердце выполнено радикальное удаление опухоли. Стенка правого предсердия была реконструирована с помощью заплаты из ксеноперикарда. Инкапсулированная опухоль имела яйцевидную форму, была размером  $6,0 \times 4,8$  см и массой 67 г, коричневого и красноватого цвета, с белыми и желтыми полосками на разрезе, плотно-эластической консистенции с небольшими кальцинированными участками. Микроскопически имело место смешанное строение, состоящее как из участков типа А по Антони (тельца Верокаи), так и участков типа В по Антони (фасцикулярный тип). Диагноз: доброкачественная шваннома правого предсердия.

В 1920 году Нилс Рагнар Эжен Антони (Nils Ragnar Eugène Antoni, 1887–1968), шведский исследователь, работавший в Королевской неврологической клинике Стокгольма, впервые описал в опухолях оболочки периферических нервов, которые позднее стали известны как шванномы, два различных типа клеточной архитектуры. Эти области более поздними авторами были названы как тип Антони А и тип Антони В [48].

Тип Антони А состоял из веретенообразных клеток, которые были плотно размещены в виде пучков. Их ядра имели вид палисада. Митозы отсутствовали. В типе Антони В клетки располагались не плотно, а были редкими. Они имели полигональную форму с обильной цитоплазмой, цитоплазматическими липидами и круглыми или овальными ядрами. В опухолевых клетках обильно присутствовал белок S-100, специфическая гистохимическая окраска, подтверждающая доброкачественность шванномы [50].

У 57-летнего мужчины при проведении трансторакальной эхокардиографии было выявлено объемное образование в правом предсердии. Пациент отрицал наличие каких-либо сердечно-сосудистых симптомов. Электрокардиография и рентгеноскопия грудной клетки патологии не выявили. При магнитно-резонансной томографии сердца было обнаружено образование размерами  $4,3 \times 5,2$  см в области

заднелатеральной стенки правого предсердия, распространяющееся к утолщенной межпредсердной перегородке. Это образование стенозировало просвет верхней полой вены на 50%. Ангиография продемонстрировала нормальную функцию левого желудочка и коронарных артерий, с выбуханием опухоли в правое предсердие. Была заподозрена миксома предсердная. Во время операции на боковой стенке правого предсердия было обнаружено образование размерами  $8 \times 8$  см, плотно-эластической консистенции, напоминающей резину. Это образование находилось вне полости сердца – располагалось в пределах перикарда и простиралось к правой верхней легочной вене. Последующее микроскопическое исследование показало, что удаленная опухоль представляет собой шванному правого предсердия с низким митотическим индексом. Диагноз «шваннома» был подтвержден в связи с сильным диффузным равномерным окрашиванием белка S100 [15].

Сорокасемилетняя женщина, в анамнезе которой был рак яичников, стала замечать периодическую резкую боль в груди, одышку при подъеме по лестнице (NYHA I или II), а также несколько эпизодов сердцебиения в течение месяца, длящихся 2–3 минуты. При обследовании была обнаружена опухоль сердца, которая располагалась между правым предсердием и правым желудочком. Интраоперационно было обнаружено, что кровоснабжение опухоли осуществляется из ветви правой коронарной артерии и задней нисходящей артерии. Операция была проведена успешно и состояла из резекции опухоли, перевязки задней нисходящей артерии и аутовенозного аорто-коронарного шунтирования задней нисходящей артерии. Макроскопически опухоль была яйцевидной формы, размерами  $9,0 \times 7,0 \times 6,5$  см, массой 160 г. Наружная поверхность дольчатая, гладкая, серо-коричневого цвета. Микроскопическое исследование показало, что опухоль заключена в толстую фиброзную капсулу. Она имела типичное гистологическое строение доброкачественной шванномы. Иммуногистохимическое исследование подтвердило диагноз: клетки опухоли были с выраженной позитивной реакцией на белок S100 и отрицательной реакцией на десмин, кальретинин, кальдесмон и альфа актин гладкомышечных клеток [22].

**Доброкачественные шванномы межпредсердной перегородки.** Jung et al. сообщили о бессимптомной внутрисердечной шванноме у 69-летней женщины, которая проходила обследование по поводу рака сигмовидной кишки. Эхокардиография и магнитно-резонансная томография сердца показали, что в левом предсердии имеется образование размерами  $2,5 \times 2,6$  см, которое широким основанием прикреплялось к межпредсердной перегородке. Подвижность опухоли была незначительной. Дисфункция клапанов и гемодинамические нарушения

отсутствовали. Первоначальный диагноз – миксома. Ее удаление было запланировано до операции по поводу рака толстой кишки. Операцию проводили через срединную стернотомию. Использовали стандартную канюляцию восходящей аорты и двухкавальную венозную канюляцию. Применялась только антеградная кардиоплегия, поскольку опухоль располагалась очень близко к коронарному синусу. При пальпации с нижней стороны сердца вблизи коронарного синуса ощущалась твердая масса. После пережатия аорты выполнена правосторонняя и левосторонняя атриотомия. Опухоль не была видна в полостях предсердий. Поэтому был использован доступ через межпредсердную перегородку, в которой было обнаружено инкапсулированное образование размером 2,5 см. В связи с такой локализацией при удалении опухоли особое внимание уделялось предотвращению повреждения коронарного синуса. Макроскопически опухоль представляла собой инкапсулированное кистозное образование размерами  $2,8 \times 2,7 \times 2,5$  см. На поверхности разреза были видны несколько кист. Гистологическая и иммуногистохимическая картина типичны для доброкачественной шванномы сердца. Пациентка выписана на 10-е сутки после операции без осложнений. Через один месяц после удаления шванномы сердца ей выполнили операцию по поводу рака толстой кишки [21].

Son et al. описали доброкачественную шванному в межпредсердной перегородке у 42-летней женщины. Трансторакальная эхокардиография и компьютерная томография грудной клетки показали наличие в перикарде огромной массы, которая деформировала правое и левое предсердия, верхнюю полую и верхнюю правую легочную вены. В связи с тем, что отсутствовала ясность в вопросе о месте возникновения опухоли (либо из стенки сердца, либо из средостения), для более четкого планирования операции была выполнена 3D-печать сердца. Использование модели печатного сердца позволило найти оптимальный хирургический подход. Опухоль успешно была резецирована в условиях искусственного кровообращения с доступом через срединную стернотомию. Опухоль размером  $14 \times 10 \times 7$  см, весом 370 г, была дольчатой, инкапсулированной, желтого цвета, с кровоизлияниями. На основании гистологического и гистохимического исследования был поставлен диагноз «доброкачественная шваннома межпредсердной перегородки» [41].

Представляет интерес наблюдение, в котором при патологоанатомическом вскрытии у 70-летнего мужчины, страдавшего аденокарциномой легких с множественными метастазами в лимфатические узлы и другие органы, была обнаружена доброкачественная неврилеммома сердца. Исследование в световом микроскопе показало наличие в неврилем-

моме сердца маленького метастатического узелка аденокарциномы. Электронно-микроскопическое исследование подтвердило происхождение опухоли сердца из шванновских клеток [27].

**Доброкачественные шванномы левого предсердия.** У 35-летнего мужчины с фибрилляцией предсердий была выявлена первичная доброкачественная шваннома левого предсердия. После удаления опухоли в условиях искусственного кровообращения большой дефект (20 см<sup>2</sup>) задней стенки левого предсердия был закрыт заплатой из перикарда [11].

У 61-летней женщины было обнаружено образование, прилегающее к левому предсердию. Опухоль была резецирована с небольшим фрагментом стенки левого предсердия. Гистологический диагноз – доброкачественная шваннома левого предсердия [39].

У 55-летней женщины, в анамнезе которой в течение четырех последних лет в состоянии покоя были боли в груди, обнаружена опухоль левого предсердия. Макроскопически удаленная опухоль представляла собой яйцевидное образование размерами 4,3 × 4 × 3 см, розовато-желтого цвета. Поверхность разреза была с очаговым некрозом и кистами. На основании гистологического исследования поставлен диагноз «первичная шваннома левого предсердия» [17].

**Доброкачественные шванномы перикарда.** Некоторые шванномы растут из перикарда. Так, у 46-летней женщины на рентгенограмме грудной клетки было увеличение размеров сердца. Дальнейшее обследование установило наличие массивной интраперикардиальной опухоли размером 12 × 8 × 7 см. Во время операции в условиях искусственного кровообращения установлено, что опухоль плотно прилегала как к верхней полой вене, так и к правому предсердию. Патогистологический диагноз – неврилеммома [16].

У 38-летней женщины была типичная нестабильная стенокардия с сопровождающим повышением содержания тропонина крови. На электрокардиограмме отмечена депрессия сегмента ST в отведениях V1 – V4. Эхокардиография и компьютерная томография выявили в перикарде большие массы, деформирующие левое предсердие и левый желудочек. При коронарографии и компьютерной томографии отмечено смещение и сдавливание основного ствола левой коронарной артерии и ее огибающей ветви. Во время операции удалена интраперикардиальная опухоль, которая была «хорошо» инкапсулирована, а на ее разрезе обнаружен тромб. Гистологически опухоль соответствовала доброкачественной шванноме, что подтверждалось положительной окраской белка S 100 [34]. По мнению авторов, их презентация является единственной, при которой доброкачественная шваннома сочеталась с острым коронарным синд-

ромом в результате деформации коронарного русла образованием.

У 50-летней китайки были жалобы на кашель с небольшим количеством мокроты. Компьютерная томография (КТ) показала наличие в средостении дольчатых масс размером 9 × 11 см, с острыми краями и точечными кальцификатами. Была выполнена торакотомия и радикальная резекция опухоли. Патоморфологическое исследование показало, что удаленное образование является доброкачественной перикардиальной шванномой. Опухоль была представлена двумя типами: Антони А и Антони В. Авторы считают, что представленное ими наблюдение является первым зарегистрированным случаем доброкачественной перикардиальной шванномы, расположенной в предтрахеальном пространстве и аортоплевральном окне.

Chung et al. сообщили об интраперикардиальной опухоли и тимоме у 35-летнего мужчины. Была выполнена резекция обеих опухолей без искусственного кровообращения, через срединную стернотомию. Морфологическое исследование показало, что интраперикардиальная опухоль является шванномой с положительной окраской белка S-100 [7].

Тридцатилетний пациент жаловался на постепенно прогрессирующие боли в левой половине груди в течение шести месяцев. У него в анамнезе были приступы панического страха и пароксизмальной тахикардии, потливость и раздражительность. Компьютерная томография грудной клетки выявила интраперикардиальное образование 3 × 2 см, в проекции левого предсердия. Магнитно-резонансная томография сердца показала образование размером 2,5 × 2,5 см, которое располагалось впереди пищевода и сдавливало правую ветвь легочной артерии. Пациента направили на операцию по удалению интраперикардиальной опухоли. Гистологическое исследование показало, что удаленная опухоль является перикардиальной шванномой. Микроскопически шваннома состояла из мономорфных веретенообразных клеток Шванна, расположенных в коллагеновой строме. Цитоплазма клеток Шванна слабо эозинофильная, а их ядра базофильные. Области, характерные для Антони В, состояли из редких клеток Шванна со слабо окрашенной цитоплазмой. Они располагались в миксоидной матрице. Иммуногистохимическое исследование показало, что опухолевые клетки окрашены положительно на белок S100 [3]. Авторы считают данное наблюдение седьмым из представленных ранее шванном перикарда и вторым наблюдением роста опухоли из перикарда в районе левого предсердия.

**Первичная злокачественная шваннома сердца** (табл. 2). Доброкачественные шванномы сердца необходимо дифференцировать с первичными злокачественными шванномами (синонимы: зло-

Таблица 2

**Первичные злокачественные шванномы сердца**  
**Primary malignant schwannomas of the heart**

№	Автор и год публикации	Локализация	Пол	Возраст
1	Dammert K. et al., 1955	–	М	52 года
2	Siguier F. et al., 1964	Перикард	–	–
3	Лихачева А.А. с соавт., 1977	Правое предсердие	Ж	7 лет
4	Gelfand E.T. et al., 1977	Правое предсердие	Ж	14 лет
5	Ursell P.C. et al., 1982	Правый желудочек	–	–
6	Morishita T. et al., 1988	Левый желудочек	Ж	30 лет
7	Guschmann M., Weng Y., 1996	Правые предсердие и желудочек	Ж	51 год
8	Bottio T., Gerosa G., 2005	Перикард	М	51 год
9	Rahman M. et al., 2006	–	М	32 года
10	D'Amato N. et al., 2010	Перикард	М	60 лет
11	Cho W.C. et al., 2012	Левый желудочек	Ж	32 года
12	Prifti E. et al., 2014	Правое предсердие	М	16 лет
13	Sun J. et al., 2014	Митральный клапан	М	23 мес.

качественная неврилеммома, нейрофибросаркома, злокачественная опухоль периферических нервных оболочек – MPNST), которые бывают у лиц обоего пола чаще в возрасте от 20 до 50 лет [9]. Только в единичных наблюдениях описаны такие опухоли у детей. Первичная злокачественная опухоль оболочки периферического нерва сердца обнаружена у 23-месячного ребенка [44], у семилетней девочки [1], у 14-летней девочки [12] и у 16-летнего мальчика [32].

Злокачественные шванномы чаще возникают из нервов с правой стороны сердца, особенно в правом предсердии. Однако они могут быть и в левом предсердии, и в левом желудочке сердца [28]. Эти авторы выявили только три случая первичной злокачественной шванномы сердца в Японии.

Ursell et al. привели результаты исследования опухоли правого желудочка сердца. При световой микроскопии был поставлен гистологический диагноз – нейрофиброма сердца. Однако это был ошибочный диагноз, так как при электронной микроскопии ультраструктура опухоли соответствовала злокачественной шванноме [45].

У 30-летней женщины была одышка при напряжении, общая усталость и лихорадка. Двухмерная эхокардиография показала перикардальный выпот большого объема и наличие опухоли между боковой стенкой левого желудочка и эпикардом. На основании гистологического исследования удаленной опухоли был поставлен диагноз «злокачественная шваннома левого желудочка сердца» [28].

Злокачественная шваннома у 51-летнего мужчины клинически проявлялась тахикардией, болью в груди и одышкой. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии в области сердца выявили образование размером 18 см, которое было связано с перикардом.

Сердце было полностью окружено этими массами и смещено вверх и вперед. Полости левого и правого предсердий деформированы. Видимого проникновения в миокард не отмечено. Образование было частично удалено. Патологоанатомическое исследование выявило опухоль массой 2200 г, серо-белого цвета на разрезе. В центральных зонах опухоль состояла из фиброзной ткани, а по периферии были густые скопления клеток, среди которых встречались митозы. Иммуногистохимически в опухоли была положительная реакция на CD56 и виментин, а белок S-100 не выявлен. Опухоль классифицировали как злокачественную шванному [5].

Шестидесятилетний мужчина, у которого в анамнезе была артериальная гипертензия, жаловался на одышку в покое, ортопноэ, нарушения ритма, загрудинные боли при вдохе. Электрокардиография: синусовая тахикардия и депрессия ST-сегмента. Рентгенография грудной клетки: увеличение размеров сердца и плевральный выпот. Двухмерная трансторакальная эхокардиография: наличие эхо-свободных зон спереди и сзади сердца; полость левого предсердия деформирована образованием, примыкающим к свободной стенке левого желудочка и задней стенке левого предсердия. Компьютерная томография выявила обширные массы, растущие из перикарда. Магнитно-резонансная томография показала наличие образования с плотной и неоднородной структурой (5,2 × 7 × 11 см); это образование было плотно фиксировано к перикарду. Во время операции было выполнено только частичное удаление опухоли. Гистологической особенностью была различная степень плотности расположения опухолевых клеток, имевших веретенообразную форму. Многие клетки были в состоянии митоза. В связи с тем что тест на CD56 был положительным, опухоль классифицирована

как злокачественная опухоль периферических нервных оболочек (MPNST). Проводили адьювантную лучевую терапию и химиотерапию. Однако через несколько месяцев после операции пациент неожиданно скончался [8].

Бывают множественные злокачественные шванномы сердца. M. Guschmann и Y. Weng опубликовали наблюдение, в котором у 51-летней женщины, жаловавшейся на ночную одышку, при эхокардиографическом исследовании были обнаружены две внутрисердечные опухоли. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных образований показало, что у женщины были злокачественные шванномы [14].

Злокачественные шванномы в сердце могут быть не только первичными опухолями, но и представлять собой метастазы. У 31-летней женщины, главной жалобой которой была боль в спине, при эхокардиографии выявлена опухоль левого предсердия, предположительно миксома. Ангиография отчетливо показала большое образование, во время диастолы пролабирующее из левого предсердия в левый желудочек. Рентгенография крестца также выявила наличие опухоли. Результаты исследования биоптатов, взятых из опухоли крестцового сплетения, показали злокачественную невреному. Несмотря на интенсивную химиотерапию, возникли множественные метастазы, и пациентка умерла через четыре месяца после поступления в клинику. При аутопсии в левом предсердии были найдены три опухоли, гистологическое исследование которых показало, что они представляют собой метастазы злокачественной неврилемомы, первичная локализация которой была в сакральном сплетении [24]. Представлено наблюдение, в котором у 34-летнего мужчины был метастаз в сердце злокачественной шванномы [26].

**Макроскопическая морфология шванном сердца.** Доброкачественные шванномы четко ограничены капсулой от окружающих тканей, как правило, имеют яйцевидную форму, плотно-эластическую консистенцию, размеры от  $6 \times 4$  см до  $12 \times 8$  см и вес от 70 до 360 г [43]. Их поверхность блестящая, желто-коричневого цвета, на разрезе могут быть кистозные полости.

Злокачественные шванномы сердца не имеют четких границ, характеризуются инфильтрирующим ростом. Поэтому их не удается полностью удалить при операции, хотя удаленные части злокачественной шванномы сердца достигают гигантских размеров [5]. Макроскопически злокачественные шванномы сердца бледно-желтого цвета, мягкой консистенции [28].

**Гистологическая классификация доброкачественных шванном.** С точки зрения морфологии и клиники опухоли из оболочки периферических нервов являются одними из самых разнообразных

новообразований человека. При диагностике таких опухолей, в частности шванном, часто допускаются ошибки. Виды доброкачественных шванном: 1) обычная шваннома, гистологически доброкачественная опухоль; 2) клеточная шваннома, гистологически имеет сходство со злокачественной опухолью оболочки периферических нервов (MPNST); 3) плексиформная шваннома, возникающая в детском возрасте и имитирующая MPNST; 4) меланотическая шваннома, часто принимаемая за меланому. Псаммоматозная форма последней часто ассоциируется с комплексом Карней [23].

**Гистологическая характеристика доброкачественных шванном.** Микроскопически они отличаются от других опухолей нервных оболочек тем, что состоят исключительно из клеток Шванна, а периневральные клетки и фибробласты отсутствуют. К диагностическим особенностям относится наличие фиброзной капсулы и гиалиноза стенки артерий.

В 1910 году уругвайский патологоанатом Хосе Хуан Верокаи (Jose Juan Verocay, 1876–1927), работая в Институте патологии Пражского университета, подробно описал своеобразное выравнивание ядер по параллельным рядам опухолевых клеток в виде частокола или палисада. Эти ряды чередовались с прозрачными зонами, лишенными ядер. Более поздние исследователи назвали эти структуры тельцами Верокаи, а опухоли – шванномами типа Верокаи [47].

Таким образом, классическая гистологическая картина доброкачественных шванном впервые была описана уругвайским патологоанатомом Хосе Хуан Верокаи в 1910 году и шведским исследователем Нилс Рагнар Эжен Антони в 1920 году. Эти опухоли могут быть представлены двумя типами: шваннома типа Верокаи (тип А по Антони) и фасцикулярного типа (тип В по Антони). При типе А имеются компактные структуры с веретенообразными клетками. Эти клетки могут образовывать палисадные структуры и так называемые тельца Верокаи. Напротив, при типе В опухоль относительно гипоцеллюлярна, но богата коллагеновыми волокнами и макрофагами. При фасцикулярном типе клетки опухоли округлой формы, вместе с волокнами они образуют сетчатые структуры [43]. Исходя из своей природы, шваннома имеет анатомическую связь с нервными структурами. Поэтому сам нерв почти всегда входит в состав опухоли [31].

**Гистологическая характеристика злокачественных шванном.** У злокачественных шванном сердца фиброзная капсула отсутствует или она плохо выражена и прерывистая. Клетки опухоли полиморфны, округлой или вытянутой формы, встречаются многоядерные симпласты. В злокачественных шванномах, в отличие от доброкачественных, встречаются множественные митозы. Стенка сосудов может быть

гиалинизирована. Вместе с тем гистологическая картина злокачественных шванном может быть сходна с доброкачественными шванномами. Потому для уверенной идентификации злокачественной шванномы требуется проведение иммуногистохимической дифференциации [8].

**Иммуногистохимическая дифференциация доброкачественных и злокачественных шванном.** Белок S-100 содержится только в клетках Шванна и меланоцитах [42]. Иммуногистохимический метод выявления белка S-100 используют для дифференциальной диагностики доброкачественных шванном, в которых он присутствует, от злокачественных шванном, в которых он отсутствует или содержится в незначительном количестве. Интенсивное диффузное и равномерное окрашивание белка S-100 подтверждает диагноз доброкачественной шванномы [10, 15, 31], а положительная реакция на CD56 свидетельствует о злокачественной шванноме сердца [5, 8].

В связи с тем что опухоли периферических нервов, несмотря на ограниченный набор клеточных составляющих, имеют относительно разнообразное гистологическое строение, возникает необходимость в дифференциации шванномы от нейрофибромы и ганглионейромы [40]. Такой онкомаркер, как кальретинин, используемый для диагностики мезотелиомы, аденокарциномы или синовиальной саркомы, оказался полезным для дифференциальной диагностики шванном и нейрофибром. Из 25 шванном 24 (96%) показали умеренное или сильное диффузное окрашивание кальретинина, в то время как только 3 (7%) из 42 нейрофибром показали очаговое слабое или умеренное окрашивание этого онкомаркера [10].

**Клиническая картина.** При доброкачественных шванномах сердца могут отсутствовать жалобы больных или какая-либо симптоматика [25]. Nakamura et al. описали такую бессимптомную неврилемому сердца, случайно обнаруженную у 33-летней женщины. Опухоль располагалась на передней поверхности правого предсердия и через межпредсердную борозду распространялась к правой верхней легочной вене. В условиях искусственного кровообращения опухоль была полностью резецирована и проведена реконструкция правого предсердия, межпредсердной перегородки, левого предсердия и правой верхней легочной вены [29].

Симптоматика и при доброкачественных, и при злокачественных шванномах неспецифическая и зависит от их расположения. Опухоль может вызывать внешнюю компрессию и перикардальный выпот, когда она расположена в стенке предсердия или в полости перикарда. Может произойти обструкция клапанов, когда опухоль находится в полости предсердий. Симптомы также зависят от размера, темпа

роста и определяются топографией расположения. Наиболее распространенными клиническими симптомами являются боль в груди, одышка, ортопноэ, периферические отеки, обмороки и аритмии. Изредка бывают признаки сдавления нерва [49].

Клиническая картина при перикардальных шванномах также неспецифическая. Пациенты жаловались на кашель [50] и боль в груди [3, 7]. В одном-единственном наблюдении со злокачественной формой перикардальной шванномы пациент 60 лет жаловался на одышку, ортопноэ, боли в груди и нарушения ритма [8]. В двух наблюдениях перикардальные шванномы были обнаружены случайно у пациентов с кардиомегалией при рентгенографии грудной клетки [16].

Из поздних осложнений у больных со шванномами сердца известны: обструкция оттока из правого желудочка сердца, тромбоэмболия, сердечная недостаточность и внезапная смерть [43].

**Диагностика.** Новообразования сердца визуализируют различными методами. Эхокардиография обычно является первым методом из-за ее неинвазивного характера. Посредством этого метода удается определить размер опухоли, форму, место прикрепления и подвижность. Тем не менее магнитно-резонансная томография обеспечивает более высокое разрешение и является лучшим методом для получения характеристики опухолевой ткани и ее топографии и васкуляризации. Этот метод помогает заподозрить шванному, особенно если опухоль тесно связана с правым предсердием и межпредсердной перегородкой [39]. Если имеются противопоказания для проведения магнитно-резонансной томографии, например, пациенты, страдающие клаустрофобией или пациенты с имплантированным кардиостимулятором или кардиодефибриллятором, то альтернативным методом является компьютерная томография, которая обеспечивает определение кальцификации и визуализации опухоли по отношению к коронарным артериям [22]. Коронарную ангиографию необходимо выполнять у пациентов, у которых имеется риск коронарной болезни сердца [43].

Все нейрогенные опухоли имеют общие визуальные признаки. Поэтому окончательный [31] диагноз может быть установлен только на основании гистологического и иммуногистохимического исследования опухоли [49].

**Лечение.** В настоящее время основой лечения является радикальная хирургическая резекция опухоли. Это необходимо для предотвращения опасных для жизни осложнений, таких как компрессия, эмболизация, обструкция клапанов и внезапная смерть, а также рецидива образования [43].

При доброкачественных шванномах полное удаление опухоли, как правило, вполне достижимо. Тем не менее в литературе имеется сообщение о час-

тичном удалении доброкачественной шванномы у 57-летней женщины, так как она плотно прилегала к передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, что не позволило выполнить полное удаление опухоли [37]. По мнению авторов, это первый случай доброкачественной шванномы левого желудочка сердца у взрослого.

Во время резекции опухоли необходимо: 1) подготовить адекватное операционное поле без чрезмерного изменения положения сердца для обеспечения полной резекции опухоли без его значительного повреждения, особенно если операция выполняется без искусственного кровообращения; 2) провести реконструкцию дефектов после резекции опухоли с использованием ксеноперикарда или аутоперикарда [17].

Стенку предсердия реконструируют с помощью заплатки из различных материалов [43]. После удаления гигантской шванномы левого желудочка сердца может потребоваться последующая коронарная реконструкция [24].

В одной из публикаций [49] сообщается о том, что шваннома перикарда была удалена посредством видеоассистированной торакоскопии. У 48-летней женщины наблюдалось прогрессирование бронхиальной астмы, стесненности в груди и одышки при нагрузках. Рентгенография грудной клетки выявила расширение средостения и кардиомегалию. Компьютерная томография обнаружила хорошо видимый однородный узел в области перикарда правого предсердия размером 2,5 × 2,6 см. Полную хирургическую резекцию опухоли проводили с помощью VATS. Интраоперационно опухоль инкапсулирована, с гладкой поверхностью, серо-розового цвета, плотной консистенции и обильно васкуляризирована. Резецированная поверхность опухоли имела неоднородный желто-белый вид с очаговым кровоизлиянием. При гистологическом исследовании опухоль была с хорошо выраженной капсулой и состояла из веретенообразных клеток, которые в одних зонах были многочисленными, а в других была гипоцеллюлярность. Кроме того, наблюдались многочисленные гиалинизированные сосуды. Иммуногистохимическое окрашивание показало, что опухолевые клетки имеют положительную реакцию на белок S-100, что окончательно подтверждало диагноз «перикардиальная шваннома». Послеоперационные осложнения и рецидив через год наблюдения отсутствовали.

**Прогноз.** При доброкачественной шванноме сердца прогноз отличный, без необходимости адьювантной терапии [43]. Прогноз при злокачественных шванномах сердца плохой. Полное удаление таких опухолей не удается. Адьювантная лучевая терапия и/или химиотерапия носят только паллиативный характер. При невозможности радикального уда-

ления злокачественных шванном перспективным направлением может явиться удаление сердца для резекции опухоли и реконструкции поврежденных тканей и образовавшихся дефектов с последующей реимплантацией сердца в ортотопическую позицию, а при невозможности выполнения данной операции единственным выходом является трансплантация донорского сердца. Однако опыт пересадки сердца при злокачественных новообразованиях ограничен из-за высокого риска рецидива опухоли или метастазирования при лечении иммуносупрессивными препаратами [8].

Мы располагаем наблюдением пациентки 73 лет, которой в условиях искусственного кровообращения и фармако-холодовой кардиopleгии было удалено образование правого предсердия с частичной резекцией свободной стенки правого предсердия и межпредсердной перегородки, оказавшейся при гистологическом и гистохимическом исследовании доброкачественной шванномой. Это наблюдение является девятым случаем в мировой практике при локализации доброкачественной шванномы в правом предсердии.

*Авторы заявляют об отсутствии*

*конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лихачева АА, Каркашина НС, Бурматов НП. Злокачественная неврилеммома сердца у 7-летней девочки. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1977; 22 (9): 81–83. Lihacheva AA, Karkashina NS, Burmatov NP. Zlokachestvennaya nevrilemmoma serdca u 7-letnej devochki. *Voprosy ohrany materinstva i detstva*. 1977; 22 (9): 81–83.
2. Петровский БВ, Константинов БА, Нецаенко МА. Первичные опухоли сердца. *Российская академия медицинских наук*. М.: Медицина, 1997: 152. Petrovskij BV, Konstantinov BA, Nechaenko MA. Pervichnye opuholi serdca. *Rossijskaya akademiya medicinskih nauk*. М.: Medicina, 1997: 152.
3. Almobarak AA, Alshammari A, Alhomoudi RI, Eshaq AM, Algain SM, Jensen EC et al. Benign Pericardial Schwannoma: Case Report and Summary of Previously Reported Cases. *Am J Case Rep*. 2018 Jan 24; 19: 90–94.
4. Bizzarri F, Mondillo S, Tanganelli P, Lisi G, Guerrini F, Ammaturo T et al. A primary intracavitary right atrial neurilemoma. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2001 Dec; 42 (6): 777–779.
5. Bottio T, Gerosa G. Clinical-pathologic conference in cardiac surgery: malignant schwannoma of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jul; 130 (1): 202–205. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.11.060.
6. Cho WC, Jung SH, Lee SH, Bang JH, Kim J, Lee JW. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from the left ventricle. *J Card Surg*. 2012 Sep; 27 (5): 567–570. doi: 10.1111/j.1540-8191.2012.01480.x.

7. Chung JH, Jung JS, Lee SH, Kim KT, Lee K, Lee SH. Resection of Intrapericardial Schwannoma Co-Existing with Thymic Follicular Hyperplasia through Sternotomy without Cardiopulmonary Bypass. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jun; 47 (3): 298–301. doi: 10.5090/kjtcs.2014.47.3.298.
8. D'Amato N, Correale M, Ieva R, Di Biase M. A rare cause of acute heart failure: malignant schwannoma of the pericardium. *Congest Heart Fail.* 2010 Mar-Apr; 16 (2): 82–84. doi: 10.1111/j.1751-7133.2009.00124.x.
9. Dammert K, Elfving G, Halonen PI. Neurogenic sarcoma in the heart. *Am Heart J.* 1955; 49 (5): 794–800.
10. Fine SW, McClain SA, Li M. Immunohistochemical staining for calretinin is useful for differentiating schwannomas from neurofibromas. *Am J Clin Pathol.* 2004 Oct; 122 (4): 552–559. DOI: 10.1309/AGBG-TBRJ-4W0B-C7LN.
11. Forbes AD, Schmidt RA, Wood DE, Cochran RP, Munkenberg F, Verrier ED. Schwannoma of the left atrium: diagnostic evaluation and surgical resection. *Ann Thorac Surg.* 1994 Mar; 57 (3): 743–746.
12. Gelfand ET, Taylor RF, Hendin D, Akabutu J, Callaghan JC. Melanotic malignant schwannoma of the right atrium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977 Nov; 74 (5): 808–812.
13. Gleason TH, Dillard DH, Gould VE. Cardiac neurilemoma. *N Y State J Med.* 1972; 72: 2435–2436.
14. Guschmann M, Weng Y. Primary multiple malignant schwannoma of the heart a rarity. *Pathologe.* 1996 May; 17 (3): 222–226.
15. Early SA, McGuinness J, Galvin J, Kennedy M, Hurley J. Asymptomatic schwannoma of the heart. *J Cardiothorac Surg.* 2007 Jan 4; 2: 1. DOI: 10.1186/1749-8090-2-1.
16. Hashimoto T, Eguchi S, Nakayama T, Ohzeki H, Hayaishi J. Successful removal of massive cardiac neurilemma with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66: 553–555.
17. Hwang SK, Jung SH. Schwannoma of the heart. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Apr; 47 (2): 141–144. doi: 10.5090/kjtcs.2014.47.2.141.
18. Hussaim R, Neligan MC. Metastatic malignant schwannoma in the heart. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56: 374–375.
19. Ishikawa K, Hirata S, Fukuzumi N. Malignant neurilemoma of left atrium. *Br Heart J.* 1982 Jan; 47 (1): 94–97.
20. Jassal DS, Legare JF, Cummings B, Arora RC, Raza A, Crowell R, Hirsch G. Primary cardiac ancient schwannoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125 (3): 733–735.
21. Jung JC, Chang HW, Kim KH. An unusual presentation of schwannoma in the interatrial space. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb; 48 (1): 95–97. doi: 10.5090/kjtcs.2015.48.1.95.
22. Koujanian S, Pawlowicz B, Landry D, Alexopoulou L, Nair V. Benign cardiac schwannoma: A case report, Human Pathology: Case Reports, 8 (24), 2017.
23. Kurtkaya-Yapicier O, Scheithauer B, Woodruff JM. The pathobiologic spectrum of Schwannomas. *Histol Histo-pathol.* 2003 Jul; 18 (3): 925–934. doi: 10.14670/HH-18.925.
24. La Francesca S, Gregoric ID, Cohn WE, Frazier OH. Successful resection of a primary left ventricular schwannoma. *Ann Thorac Surg.* 2007 May; 83 (5): 1881–1882. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.12.012.
25. Marchevsky AM. Mediastinal tumors of peripheral nervous system origin. *Semin Diagn Pathol.* 1999 Feb; 16 (1): 65–78.
26. Menezes Júnior Ada S, Greco OT, Fiorini M, Pavarino P, Corbucci H, Caixeta AM. Malignant schwannoma metastasizing to the heart. *Arq Bras Cardiol.* 1992 Jan; 58 (1): 35–39.
27. Monroe B, Federman M, Balogh K. Cardiac neurilemoma. Report of a case with electron microscopic examination. *Arch Pathol Lab Med.* 1984 Apr; 108 (4): 300–304.
28. Morishita T, Yamazaki J, Ohsawa H, Uchi T, Kawamura Y, Okuzumi K et al. Malignant schwannoma of the heart. *Clin Cardiol.* 1988 Feb; 11 (2): 126–130.
29. Nakamura K, Onitsuka T, Yano M, Yano Y. Surgical resection of right atrial neurilemoma extending to pulmonary vein. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2003; 24: 840–842.
30. Oguma F, Kasuya S, Takeuchi Y, Ito F, Sakashita I, Fukuda T. Malignant schwannoma of the heart. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1987 Aug; 35 (8): 1187–1191.
31. Pilavaki M, Chourmouzi D, Kiziridou A, Skordalaki A, Zarampoukas T, Drevelengas A. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: pictorial review. *Eur J Radiol.* 2004 Dec; 52 (3): 229–239. DOI: 10.1016/j.ejrad.2003.12.001.
32. Prifti E, Baboci A, Ikonomi M. A giant cardiac malignant peripheral nerve sheath tumor presenting with total obstruction of the superior vena cava. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jan; 97 (1): e7–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.044.
33. Rahman M, Cook DS, Ellis G, O'keefe PA. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the heart. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006 Oct; 14 (5): 425–427. DOI: 10.1177/021849230601400517.
34. Rajesh GN, Raju D, Haridasan V, Sajeew CG, Krishnan MN, Rajesh S, Kuriakose KM. Intrapericardial schwannoma presenting as acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24; 62 (25): e527. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.072.
35. Restrepo CS, Vargas D, Ocazonez D, Martínez-Jiménez S, Betancourt Cuellar SL, Gutierrez FR. Primary pericardial tumors. *Radiographics.* 2013 Oct; 33 (6): 1613–1630. doi: 10.1148/rg.336135512.
36. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol.* 2012 Mar; 123 (3): 295–319. doi: 10.1007/s00401-012-0954-z.
37. Sevimli S, Erkut B, Becit N, Aksakal E, Polat P. Primary benign schwannoma of the left ventricle coursing under the left anterior descending artery. *Echocardiography.* 2007 Nov; 24 (10): 1093–1095. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00529.x.
38. Siguier F, Godeau P, Cabrol C, Calmettes C, Levy R, Benhamou R. Malignant neurinoma of the pericardium. Clinical, angiographic and anatomical study. *Sem Hop.* 1964; 40: 1915–1924.
39. Sirlak M, Uymaz OK, Tasoz R, Erden E, Ozyurda U, Akalin H. Primary benign schwannoma of the heart. *Cardiovasc Pathol.* 2003; 12 (5): 290–292.

40. Skovronsky DM, Oberholtzer JC. Pathologic classification of peripheral nerve tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2004 Apr; 15 (2): 157–166. DOI: 10.1016/j.nec.2004.02.005.
41. Son KH, Kim KW, Ahn CB, Choi CH, Park KY, Park CH et al. Surgical Planning by 3D Printing for Primary Cardiac Schwannoma Resection. *Yonsei Med J*. 2015 Nov; 56 (6): 1735–1737. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1735.
42. Stefansson K, Wollmann R, Jerkovic M. S-100 protein in soft tissue tumours derived from Schwann cells and melanocytes. *Am J Pathol*. 1982; 106: 261–268.
43. Stolf NA, Santos GG, Sobral ML, Haddad VL. Primary schwannoma of the right atrium: successful surgical resection. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 Feb; 61 (1): 87–88. DOI: /S1807-59322006000100016.
44. Sun J, Chen S, Fan R. Primary cardiac malignant peripheral nerve sheath tumor in a 23-month-old infant. *Cardiovasc Pathol*. 2014 Jul-Aug; 23 (4): 248–250. doi: 10.1016/j.carpath.2014.03.008.
45. Ursell PC, Albala A, Fenoglio JJ Jr. Malignant neurogenic tumor of the heart. *Hum Pathol*. 1982 Jul; 13 (7): 640–645.
46. Wang W, Cui M, Ma HX, Zhang H, Zhang ZH, Cui YB. A large schwannoma of the middle mediastinum: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2016 Mar; 11 (3): 1719–1721. DOI: 10.3892/ol.2016.4148.
47. Wippold FJ, Lämmle M, Anatelli F, Lennerz J, Perry A. Neuropathology for the Neuroradiologist: Palisades and Pseudopalisades. *American Journal of Neuroradiology*. November 2006; 27 (10): 2037–2041.
48. Wippold FJ, Lubner M, Perrin RJ, Lämmle M, Perry A. Neuropathology for the Neuroradiologist: Antoni A and Antoni B Tissue Patterns. *American Journal of Neuroradiology*. October 2007; 28 (9): 1633–1638. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0682>.
49. Yun PJ, Huang TW, Li YF, Chang H, Lee SC, Kuo YL. Symptomatic pericardial schwannoma treated with video-assisted thoracic surgery: a case report. *J Thorac Dis*. 2016 May; 8 (5): E349–352. doi: 10.21037/jtd.2016.03.40.
50. Zhang XH, Wang Y, Quan XY, Liang B. Benign pericardial schwannoma in a Chinese woman: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 Jun 24; 13: 45. doi: 10.1186/1471-2261-13-45.

Статья поступила в редакцию 5.04.2019 г.  
The article was submitted to the journal on 5.04.2019

# ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## Информационное письмо

Приказом Минздрава России от 11 сентября 2017 года № 622 «О сети национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров» в целях повышения качества медицинской помощи путем развития инноваций в сфере здравоохранения, укрепления кадрового потенциала, развития трансляционной медицины сформирована сеть национальных медицинских исследовательских центров.

В связи с этим ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России уполномочено осуществлять организационно-методическое руководство краевыми, республиканскими, областными, окружными медицинскими организациями субъектов РФ и аналитическую деятельность по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)».

При осуществлении данных функций ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России руководствуется приказом Минздрава России от 13 марта 2019 года № 125 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров».

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России осуществляет свою деятельность на основании плана мероприятий, который представляется в Минздрав России для контроля его исполнения.

Организационно-методическое руководство включает следующие мероприятия:

- внедрение и развитие медицинских информационных систем;
  - анализ и оценку организации оказания медицинской помощи в субъектах Российской Федерации посредством выездной работы и дистанционно с использованием медицинских информационных систем;
  - определение возможности применения в медицинских организациях субъектов Российской Федерации современных методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, используемых в мировой медицинской практике;
  - проведение консультаций (консилиумов) с применением телемедицинских технологий медицинских организаций субъектов Российской Федерации;
  - разработку интерактивных электронных образовательных модулей для медицинских работников.
- Аналитическая деятельность включает следующие мероприятия:
- анализ клинических рекомендаций, включая критерии оценки качества медицинской помо-

щи, порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи;

- анализ перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и медицинских изделий;
  - сбор и анализ информации о случаях назначения и применения лекарственных препаратов для медицинского применения (далее – лекарственные препараты) вне показаний, указанных в инструкциях по их применению (офф-лейбл), а также информации о случаях назначения и применения незарегистрированных лекарственных препаратов и медицинских изделий;
  - расчет текущей и прогнозной годовой потребности в лекарственных препаратах в рамках действующих мер государственной поддержки с учетом стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций, а также расчет потребности в разработке лекарственных препаратов и медицинских изделий в рамках программы импортозамещения;
  - формирование и актуализацию перечня приоритетных направлений исследований в сфере охраны здоровья, в том числе разработок персонализированных подходов в медицине;
  - анализ и экспертную оценку заявок на исследования и разработки, предлагаемые для выполнения в рамках государственного задания подведомственными Министерству здравоохранения Российской Федерации организациями;
  - анализ и экспертную оценку результатов исследований, полученных в рамках выполнения государственного задания подведомственными Министерству здравоохранения Российской Федерации организациями;
  - разработку методических рекомендаций по созданию условий для оказания платных медицинских услуг иностранным гражданам;
  - анализ кадрового обеспечения медицинских организаций субъектов Российской Федерации и потребности в области подготовки (переподготовки) медицинских работников;
  - анализ профессиональных стандартов в сфере здравоохранения и образовательных программ медицинского и фармацевтического образования.
- На основании результатов аналитической работы и организационно-методического руководства ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России формирует предложения по совершенствованию оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)».

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 1007 от 16.05.2014 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел. 8 (499) 193-87-62

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

**ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ** организовано для усовершенствования подготовки специалистов с высшим медицинским образованием в форме стажировки (до 144 часов) с выдачей удостоверения государственного образца по следующим направлениям:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Клиническое применение мультиспиральной компьютерной томографии.
- Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту.  
E-mail: dim\_vel@mail.ru*

*Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, новый корпус, 9-й этаж, ученый секретарь – к. м. н. Великий Дмитрий Алексеевич).*



# ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ «РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

127247, г. Москва  
Дмитровское шоссе, д. 100, стр. 3, комната 29

Тел. (906) 731-11-70  
E-mail: [transplirto@mail.ru](mailto:transplirto@mail.ru)

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе

**IV Российского национального конгресса с международным участием  
«Трансплантация и донорство органов»**, который состоится **7–9 октября 2019 года**  
в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии  
и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России  
по адресу: г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Трансплантация и донорство органов – особая область современной медицины, имеющая огромный общественный резонанс и связанная не только с профессиональными, но и с организационными, и с этическими проблемами.

В конгрессе примут участие руководители здравоохранения, представители высших органов государственной власти, партий, общественных организаций, российские и зарубежные лидеры клинической медицины и биомедицинской науки.

Конгресс посвящен 50-летию со дня основания ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. В программе конгресса: 8-я Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», X Шумаковские чтения, 5-й Российский образовательный форум, 8-я Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», конференции «Биоискусственные системы и регенеративная медицина» и «Системы вспомогательного кровообращения».

### **Научная программа конгресса**

1. Биологические и клинические аспекты трансплантации органов.
2. Биомаркеры и регуляторные механизмы в трансплантологии.
3. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии в аспекте трансплантации органов.
4. Системы вспомогательного кровообращения и искусственное сердце.
5. Биоискусственные системы, клеточные технологии и регенеративная медицина.
6. Аспекты органного донорства (эффективность использования донорского ресурса, расширение критериев, прижизненное донорство органов).
7. Актуальные вопросы современной иммуносупрессивной терапии.

В программу конгресса включены учебные мероприятия Национальной школы трансплантологии. Участники получают свидетельство государственного образца в рамках непрерывного медицинского образования.

### **Срок подачи тезисов – до 12 мая 2019 года**

Тезисы докладов будут опубликованы в специальном выпуске журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

**Тезисы** должны быть представлены текстом в объеме 1 страницы формата А4 с полями 3 см с каждой стороны, через 1 интервал шрифтом Times New Roman, размер 12. Название тезисов – заглавными буквами жирным шрифтом; авторы (инициалы после фамилий) – строчными буквами жирным шрифтом; название учреждения, город – строчными буквами обычным шрифтом; между названием учреждения и текстом тезисов – 2 интервала.

**Тезисы** необходимо выслать по электронной почте [transplantology@mail.ru](mailto:transplantology@mail.ru).

### **Контакты оргкомитета**

По вопросам, связанным с научной программой:  
+7 (499) 193-87-62, [transplantology@mail.ru](mailto:transplantology@mail.ru).

По вопросам, связанным с общей координацией мероприятия и организацией пребывания региональных участников:

Дарья Кобяцкая +7 (499) 196-18-03,  
[fncio.event@gmail.com](mailto:fncio.event@gmail.com)

Председатель Российского трансплантологического общества,  
директор ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»  
Минздрава России,  
главный специалист трансплантолог  
Минздрава России,  
академик РАН

С.В. Готье

## 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

#### Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации

О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>, А.В. Аксенова<sup>1</sup>, А.А. Улыбышева<sup>1, 3</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, Е.А. Никитина<sup>1</sup>, В.И. Орлов<sup>1</sup>, Е.А. Стаханова<sup>1</sup>, А.О. Шевченко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

#### Для корреспонденции

Аксенова Александра Владимировна

Адрес:

Тел.:

E-mail:

#### Comparative analysis of diagnostic significance of biomarkers' panels in cardiac recipients in the long term period after transplantation

O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, A.V. Aksyonova<sup>1</sup>, A.A. Ulybysheva<sup>1, 3</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, E.A. Nikitina<sup>1</sup>, V.I. Orlov<sup>1</sup>, E.A. Stakhanova<sup>1</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

#### For correspondence

Aksyonova Alexandra Vladimirovna

Address:

Tel.

E-mail:

#### 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 использование 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. Указание о конфликте интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».

Данная информация приводится перед текстом статьи.

### 5. 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**.

### 6. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставленном 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](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, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; 18 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016; 18 (2): 6–26. [In Russ, English abstract] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.*

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*  
Трапезникова МФ, Филиппцев 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. *Англоязычная монография*  
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
5. *Русскоязычная монография*  
Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. М.: МИА (2008), 246.
6. *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 progno-

zirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. М., 2009, 84.

7. *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.

**Названия таблиц, иллюстраций и рисунков, а также объяснения к ним должны быть представлены на русском и английском языках.**

**Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:**

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова»,  
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»  
E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto: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>.

## Conflict of interest

The author should inform the editor about the factual or potential conflict of interest have included the information about such conflict into the respective section of an article.

If there is no conflict of interest, the author should say so in the form like the following: «Author declares unawareness of the conflict of interest».

This information is supposed to be placed before the article text.

## 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](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 comply 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 National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs  
1, Shchukinskaya ul., Moscow 123182, Russian Federation  
E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 26.06.19.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД № 06059 от 16.10.01 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514,

тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30

E-mail: triadatver@yandex.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».

170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.

Заказ

# МЕДЛАБ-КТ

## ТРАНСКАТЕТЕРНЫЙ ПРОТЕЗ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА



**МедИнж**

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ  
ПРЕДПРИЯТИЕ

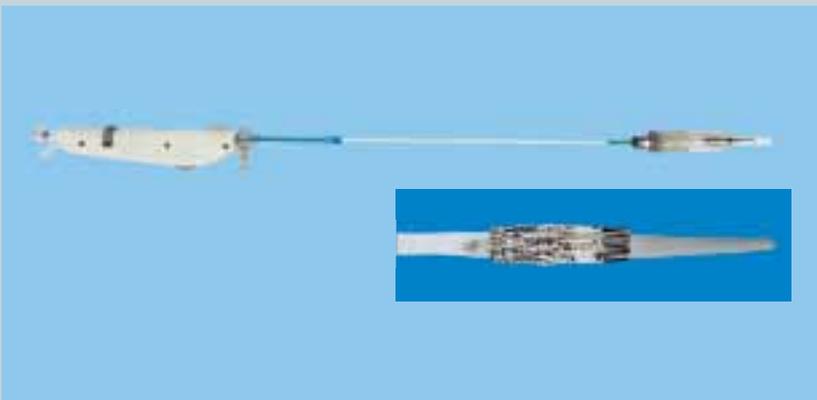


РАЗМЕРНЫЙ РЯД:  
23, 25, 27 мм

Исполнение створок протеза:  
PTFE или ксеноперикард

### УНИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ:

- высочайшие эргономические характеристики
- точность позиционирования
- минимальное время раскрытия створок клапана



Регистрационное удостоверение № РЗН 2016/3827 от 17.03.2016

ЗАО НПП «МедИнж», 440004, г. Пенза, ул. Центральная, 1  
Тел/факс: (841-2) 38-09-68, 38-11-77, 38-09-59, 38-16-72, 93-47-63  
e-mail: [meng@sura.ru](mailto:meng@sura.ru) [www.medeng.ru](http://www.medeng.ru)

