

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



Материалы
X ВСЕРОССИЙСКОГО
СЪЕЗДА
ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

5–7 октября 2020 года
г. Москва

ТОМ XXII

ПРИЛОЖЕНИЕ

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российская академия наук

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

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

Общероссийская общественная организация трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»

Союз медицинского сообщества «Национальная медицинская палата»

X ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

5–7 октября 2020 г.

Москва

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ СЪЕЗДА

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ

Мурашко М.А. – Министр здравоохранения Российской Федерации

Готье С.В. – директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Российского трансплантологического общества

ЧЛЕНЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Каграманян И.Н. (Москва)

Гранов Д.А. (Санкт-Петербург)

Габбасова Л.А. (Москва)

Климушева Н.Ф. (Екатеринбург)

Камкин Е.Г. (Москва)

Минина М.Г. (Москва)

Коробко И.В. (Москва)

Резник О.Н. (Санкт-Петербург)

Байбарина Е.Н. (Москва)

Стародубов В.И. (Москва)

Семенова Т.В. (Москва)

Шабунин А.В. (Москва)

Каракулина Е.В. (Москва)

Шевченко О.П. (Москва)

Глыбочко П.В. (Москва)

Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ СЪЕЗДА

Готье С.В.

Попцов В.Н.

Агапов И.И.

Севастьянов В.И.

Захаревич В.М.

Стаханова Е.А.

Иткин Г.П.

Строков А.Г.

Милосердов И.А.

Цирульников О.М.

Миронков Б.Л.

Шевченко А.О.

Монахов А.Р.

Шевченко О.П.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

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

г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

Телефон 8 (499) 193-87-62

www.transpl.ru

transplantology@mail.ru

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий выпуск Приложения к журналу «Вестник трансплантологии и искусственных органов» содержит материалы очередного, X Всероссийского съезда трансплантологов с международным участием. Материалы съездов и конгрессов трансплантологов издаются ежегодно и содержат традиционно 150–200 тезисов, присланных из ведущих федеральных центров, из научных и клинических учреждений регионального уровня, а также дальнего и ближнего зарубежья.

Решение о принятии тезисов к публикации принималось научным комитетом на основании мнения экспертов, при этом часть тезисов (9% от их общего числа) были приняты после доработки, 8% присланных материалов не были приняты к публикации как не соответствующие тематике либо не содержащие научной информации, а также имеющие откровенно рекламный характер.

Публикации сгруппированы в традиционные тематические рубрики. Особенностью настоящего сборника является выделение раздела, посвященного новой коронавирусной инфекции у реципиентов органов.

X съезд трансплантологов проводится в дистанционном режиме. Организаторы, научный комитет приложили все усилия, чтобы это мероприятие, несмотря на непривычный формат, было полноценным и информативным для всех его участников.

СОДЕРЖАНИЕ

1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ	5
2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА	31
3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ	49
4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ	63
5. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ	85
6. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ, ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	121
7. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	127
8. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ	167
9. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ	181
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ	195

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

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ РЕГИСТР: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

*Готье С.В.^{1, 2}, Стародубов В.И.³, Габбасова Л.А.⁴, Хомяков С.М.¹,
Кучерявый А.В.³, Минина М.Г.⁵*

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва

⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

В соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ в Российской Федерации осуществляется учет донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) в порядке, устанавливаемом уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (статья 47, часть 14).

В настоящее время действует Порядок учета, утвержденный Приказом Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н. Согласно Порядку, учет осуществляется медицинскими и иными организациями, включенными в Перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека, утвержденный приказом Минздрава России и РАН от 4 июня 2015 г. № 307н/4.

Учет донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) осуществляется посредством ведения медицинскими и иными организациями форм учетной медицинской документации, формы отраслевой статистической отчетности, а именно:

- медицинской карты донора органов (тканей), учетная форма № 039/у;
- медицинской карты пациента (реципиента), учетная форма № 039-1/у;
- журнала учета изъятий органов (тканей) у доноров в медицинских организациях, учетная форма № 008-1/у;
- журнала учета трансплантаций органов (тканей) в медицинских организациях, учетная форма № 008-2/у;
- сведения о донорстве органов и тканей и трансплантации в медицинских организациях, форма статистической отчетности № 63.

Формы медицинской документации и форма отраслевой статистической отчетности ведутся на бумажном носителе и(или) в электронном виде и представляются медицинской организацией в Минздрав России в следующие сроки: квартальная – не позднее 5-го числа месяца, следующего за отчетным периодом; годовая – не позднее 15 января года, следующего за отчетным годом.

Сведения о доноре органов и тканей, пациенте (реципиенте) регистрируются в информационной системе Минздрава России на основе данных его медицинской документации с присвоением индивидуального кода донора (реципиента).

Внесение сведений в информационную систему Минздрава России осуществляется в течение 48 часов с момента окончания следующих процедур:

- изъятие донорского органа и ткани в целях трансплантации (время подписания акта изъятия донорского органа (ткани));
- завершение операции методом трансплантации органов человека (время подписания протокола проведения операции по трансплантации).

Ведение и техническое обеспечение информационной системы Минздрава России в настоящее время осуществляет ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России при методической поддержке ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Дальнейшее развитие информационной системы Минздрава России предусмотрено и реализуется в соответствии с целями и задачами ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365.

В марте 2020 года началась опытная эксплуатация новой информационной системы Минздрава России, которая заменит действующую систему. Она предусматривает персонифицированный учет доноров и реципиентов.

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)» утвержден приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н. В соответствии с ним медицинская помощь по трансплантации органов не ограничивается этапами эксплантации донорского органа и его трансплантации реципиенту, включает в себя отбор и ведение пациентов в листе ожидания, а также пожизненное наблюдение пациентов с трансплантированными органами. Новая информационная система Минздрава России содержит блоки для персонифицированного учета пациентов в листе ожидания и пациентов с трансплантированными органами.

Планируется сохранить существующую модель учета, в которой источником данных в информационную систему Минздрава России являются учетные формы. В связи с этим приказ Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н будет дополнен следующими учетными формами:

- журналом учета пациентов в листе ожидания трансплантации органов;
- журналом учета пациентов с трансплантированными органами.

Медицинскую карту пациента (реципиента) планируется дополнить блоками медицинских данных о состоянии пациента (реципиента) и оказании ему медицинской помощи на этапах отбора, нахождения в листе ожидания и диспансерного наблюдения после трансплантации органа, включая лекарственное обеспечение. Соответствующие дополнения получит форма статистической отчетности № 63.

Это позволит решать с помощью информационной системы Минздрава России задачи по контролю и мониторингу работы центров трансплантации с листом ожидания, по подбору пар «донор–реципиент», контролировать маршрутизацию пациентов, оценивать клинические результаты трансплантаций, лекарственную терапию и др.

С внедрением новой информационной системы Минздрава России и путем актуализации приказа Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н планируется решить ряд других проблем, которые были выявлены за период работы действующей системы с 2016 года и по настоящее время. Например, проведение работ по донорству органов и тканей существенно различается, поэтому учет органов и тканей должен предусматривать самостоятельные статистические инструменты. Кроме того, для корректного учета тканей принципиально важно разграничить их с медицинскими изделиями, произведенными с использованием тканевых компонентов.

Таким образом, именно информационная система Минздрава России играет роль и решает задачи национального трансплантационного регистра, и ее дальнейшее развитие будет оказывать существенное влияние на оптимизацию организационных моделей донорства и трансплантации органов в субъектах РФ.

Свой положительный вклад в мониторинг состояния и развития донорских и трансплантационных программ будет вносить трансплантационный регистр Российского трансплантологического общества (действует с 2008 г.), дополняя информационную систему Минздрава России, прежде всего ежегодными аналитическими отчетами.

В заключение. Развитие информационных технологий в здравоохранении за последние годы открыло новые технические возможности для сбора, обработки и анализа большого объема любых медицинских данных сотрудниками медицинских и иных организаций в научных, методических и других целях. Вместе с тем очевидно, что такие локальные базы данных, регистры или справочники не способны и не должны подменять собой национальные информационные ресурсы с соответствующим уровнем защиты персональных и медицинских данных, полноты и достоверности информации, а также ответственности их операторов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАНСПОРТИРОВКЕ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА В ЦЕЛЯХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Готье С.В.^{1, 2}, Хомяков С.М.¹, Пчельников В.В.¹, Круглов Д.Н.³, Семченко С.Б.⁴

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

⁴ БУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень

В рамках исследования подготовлены Рекомендации по транспортировке донорских органов и (или) тканей человека для трансплантации.

Рекомендации устанавливают порядок транспортировки донорских органов и(или) тканей человека для трансплантации (далее – донорский материал) медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по транспортировке донорских органов и(или) тканей человека для трансплантации (далее – медицинская организация).

Транспортировка донорского материала осуществляется санитарным автомобилем медицинской организации либо с привлечением транспорта третьих лиц в соответствии с требованиями гражданского законодательства Российской Федерации. Транспортировка донорского материала с использованием транспорта общего пользования городского и местного сообщения (кроме такси) не допускается. Транспортировка донорского материала должна осуществляться с соблюдением требований законодательства Российской Федерации о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения.

Транспортировка донорского материала должна осуществляться медицинским работником медицинской организации, выполняющей транспортировку. К участию в транспортировке донорского материала допускаются медицинские работники, прошедшие обучение вопросам транспортировки донорского материала. Медицинский работник, осуществляющий транспортировку донорского материала, должен иметь при себе следующие документы: паспорт, служебное удостоверение, транспортный документ (маршрутный лист) для транспортировки донорского материала, акт приема – передачи донорского материала, паспорт на донорский материал.

Упаковка донорского материала должна обеспечивать соблюдение требований стерильности, контроль температурного режима и времени консервации; проводится в соответствии с требованиями, установленными методическими рекомендациями по изъятию, хранению и транспортировке органов и(или) тканей человека для трансплантации. Внутренний стерильный упаковочный пакет содержит донорский материал и консервирующий раствор. Средний и внешний стерильные упаковочные пакеты содержат физиологический раствор (жидкость и лед). Транспортировка донорского материала осуществляется в транспортном изотермическом контейнере с защитой от взлома. Каждый донорский орган транспортируется в отдельном контейнере.

Контейнер, в котором транспортируется донорский материал, должен содержать следующую маркировку на русском языке:

- манипуляционные знаки и предупреждающая надпись «ОБРАЩАТЬСЯ ОСТОРОЖНО!»;
- заявление о содержании контейнера с указанием вида донорского материала;
- рекомендуемые условия транспортировки донорского материала;
- сведения о медицинской организации, из которой транспортируется донорский материал, включая ее полное наименование, юридический адрес и телефон ответственного лица;
- сведения о медицинской организации, в которую транспортируется донорский материал, включая ее полное наименование, юридический адрес и телефон ответственного лица;

- сведения о медицинской организации, которая транспортирует донорский материал, включая ее полное наименование, юридический адрес и телефон ответственного лица.

Маркировку на контейнере, в котором транспортируется донорский материал, обеспечивает медицинская организация, выполняющая транспортировку. Медицинский работник, осуществляющий транспортировку донорского материала, в течение всего периода транспортировки должен обеспечить постоянный контроль условий транспортировки.

Транспортировка донорского материала с использованием гражданской авиации должна осуществляться с соблюдением требований воздушного законодательства Российской Федерации. Сотрудники аэропортов и авиакомпаний в рамках своих должностных полномочий оказывают содействие медицинским работникам, осуществляющим транспортировку донорского материала, с целью сокращения времени консервации донорского материала и обеспечения его сохранности. Транспортировка хирургических инструментов и расходных материалов, стерильного белья для выполнения изъятия донорского материала осуществляется в багажном отделении воздушного судна. Транспортировка донорского материала, а также растворов для их консервации, разрешается в пассажирском салоне воздушного судна без ограничения по габаритам и с ограничением по весу до 23 кг на одного пассажира. Предполетный и послеполетный досмотр донорского материала осуществляется без вскрытия упаковки, визуальное с проверкой документов.

Транспортный документ (маршрутный лист), оформляемый медицинской организацией, выполняющей транспортировку, должен содержать сведения:

- о медицинской организации, из которой транспортируется донорский материал, включая ее полное наименование, юридический адрес, номер лицензии и телефон ответственного лица;
- о медицинской организации, в которую транспортируется донорский материал, включая ее полное наименование, юридический адрес, номер лицензии и телефон ответственного лица;
- о медицинской организации, которая транспортирует донорский материал, включая ее полное наименование, юридический адрес, номер лицензии и телефон ответственного лица;
- о транспортном средстве, используемом при транспортировке донорского материала;
- о рейсе в случае перевозки донорского материала с использованием гражданской авиации.

Акт приема – передачи донорского органа должен содержать сведения:

- о медицинской организации, где был изъят донорский материал;
- о виде донорского материала;
- обезличенные сведения о доноре (пол, возраст, группа крови);
- о медицинской документации, которая передается вместе с донорским материалом;
- о лабораторном материале, который передается вместе с донорским материалом;
- дату и время передачи донорского материала;
- о медицинской организации, в которую передается донорский материал;
- о правовом основании для передачи донорского материала;
- о медицинской организации, выполняющей транспортировку;
- об ответственном лице, которое передает донорский материал;
- об ответственном лице, которое принимает донорский материал.

Акт приема – передачи донорского материала оформляется в двух экземплярах. Один экземпляр остается в медицинской организации, где был изъят донорский материал, и хранится у лица, ответственного за трансплантационную координацию. Второй экземпляр передается в медицинскую организацию, где донорский орган планируется трансплантировать, и хранится у лица, ответственного за медицинскую деятельность, связанную с донорством органов в целях трансплантации. Срок хранения акта приема – передачи донорского материала не менее 5 лет.

Подготовленные Рекомендации по транспортировке донорских органов и(или) тканей человека для трансплантации могут быть использованы при подготовке нормативно-правового акта Минздрава России, регулирующего данный вопрос.

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАН О ДОНОРСТВЕ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Резник О.Н.^{1, 2}, Михель Д.В.^{3, 4}

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

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

³ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

⁴ ФГБУН «Институт всеобщей истории Российской академии наук», Москва

В последние несколько лет во многих европейских странах, где в законах о донорстве и трансплантации органов присутствует принцип информированного согласия, набирает силу тенденция по изменению данной правовой нормы. Причиной этого является сокращение числа посмертных доноров и необходимость удовлетворить потребности растущего числа пациентов, ожидающих трансплантации. 26 января 2016 г. во Франции был принят новый закон о здравоохранении, в соответствии с которым с 1 января 2017 г. все умершие граждане старше 18 лет стали автоматически считаться донорами органов. Предыдущее условие о том, что врачи должны спрашивать членов семьи о намерении умершего человека, следует ли жертвовать органы, было отменено Кодексом общественного здравоохранения. Был также введен Национальный регистр отказов, в котором граждане, не желающие жертвовать свои органы в случае смерти, могут зафиксировать свое волеизъявление. 13 февраля 2018 г. сенат Нидерландов принял новый закон о донорстве, который также предусматривает введение принципа предполагаемого согласия и регистра отказов для граждан и резидентов страны, не желающих соглашаться стать донорами в случае смерти. Согласно принятому закону, активная регистрация в регистре должна начаться летом 2020 г. До этих пор продолжает действовать старый закон о донорстве, согласно которому донором может стать только тот, кто явно выразил желание на сей счет. 1 апреля 2019 г. новый проект закона о донорстве, подготовленный министерством здравоохранения, был представлен в парламент Германии. Как и во Франции и Нидерландах, в качестве правовой нормы в нем был представлен принцип предполагаемого согласия. По законопроекту, всех граждан Германии старше 16 лет в течение одного года проинформируют о донорстве, и если от них не поступит возражений, они по умолчанию будут зарегистрированы как доноры. У данного законопроекта нашлись оппоненты: партия «зеленых» выдвинула альтернативный проект закона, в котором предложено сохранить добровольное донорство. В настоящее время парламентские дебаты о принятии нового закона по донорству органов в Германии продолжаются. В отличие от Франции, Нидерландов и Германии в Великобритании предложение о переходе к новой правовой норме, касающейся предполагаемого согласия о посмертном донорстве, было выдвинуто раньше – в 2008 г., но при этом оно не нашло поддержки в парламенте страны. Идея разработчиков законопроекта состояла в том, чтобы не только отменить презумпцию несогласия, но и взять на вооружение более эффективную «испанскую модель» работы в сфере донорства и трансплантации. После того как специальная группа экспертов провела изучение вопроса со всех сторон, было принято решение оставить прежний закон о донорстве без изменений. Противники нововведения заявили о том, что британское общество не готово отказаться от традиционных подходов к донорству даже на фоне растущего дефицита донорских органов. Причиной отказа от принятия нового закона о донорстве стало также то, что его проект был выдвинут всего спустя четыре года после принятия британского Закона о тканях человека (2004) и спустя два года после принятия аналогичного шотландского закона (2006).

АКТУАЛИЗАЦИЯ ПЕРЕЧНЯ ПРИОРИТЕТНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

Готье С.В., Шевченко О.П., Стаханова Е.А.

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

Важным аспектом аналитической и организационной деятельности ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России является формирование и актуализация перечня приоритетных направлений исследований по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)» (Приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.09.2017 № 622 «О сети национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров» (с изменениями) и от 13.03.2019 № 125 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров»). В 2020 году заново был пересмотрен и актуализирован перечень приоритетных направлений научных исследований по указанному профилю. Внесенные изменения состоят в конкретизации направлений исследований в области трансплантации почки и печени, донорства органов:

1. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации сердца.
2. Создание персонализированных методов малоинвазивной диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов сердца.
3. Повышение эффективности трансплантации легких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей.
4. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации органов детям.
5. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации почки и печени.
6. Совершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию реципиента.
7. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации поджелудочной железы.
8. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности сочетанной трансплантации органов при лечении тяжелых хронических заболеваний.
9. Хирургические техники, клинические аспекты прижизненного донорства органов и фрагментов органов, технологии реабилитации и улучшения качества жизни.
10. Технологии консервации, ревитализации, транспортировки, оценки жизнеспособности донорских органов для трансплантации.
11. Оптимизация и повышение эффективности модели донорства органов.
12. Исследования и разработки в области создания искусственных органов: систем вспомогательного кровообращения.
13. Клиническая эффективность систем вспомогательного кровообращения при сердечной недостаточности и в качестве «моста» к трансплантации сердца.
14. Биомедицинские клеточные и бесклеточные продукты для стимуляции регенерационных процессов в поврежденных органах и тканях.
15. Персонализированные тканеинженерные медицинские продукты для замещения функций поврежденных или утраченных органов и тканевых структур.

16. Микро- и/или наноструктурированные, композитные, полимерные, биополимерные материалы и тканеспецифические матриксы для тканевой инженерии и регенеративной медицины.
17. Микро- и наноразмерные системы доставки для клеточной, лекарственной, молекулярной и генной терапии.
18. Технологии трехмерного биоимиджинга для мультифакторного анализа наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей.
19. Методы диагностики заболеваний с использованием анализа трехмерных наноструктур клеток и тканей.

Ежегодное обновление списка приоритетных направлений научных исследований необходимо и позволяет оперативно реагировать на востребованность национальной медицинской науки в конкретных научно-исследовательских работах; выделить средства на прорывные направления, благодаря которым будет обеспечено улучшение качества оказания медицинской помощи в виде трансплантации органов и научно-техническое развитие Российской Федерации.

ОСОБЕННОСТИ ДОПУСКА ФИЗИЧЕСКИХ ЛИЦ К ОСУЩЕСТВЛЕНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ В СЛУЧАЕ ЧРЕЗВЫЧАЙНОЙ СИТУАЦИИ И(ИЛИ) ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ УГРОЗЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ

Великий Д.А.

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

В соответствии с правилами организации деятельности отделения хирургического профиля, осуществляющего трансплантацию органов и(или) тканей, установленными приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 октября 2012 г. № 567н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)», на должность врача отделения трансплантации назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 7 июля 2009 г. № 415н, по одной из следующих специальностей: «хирургия», «детская хирургия», «сердечно-сосудистая хирургия», «торакальная хирургия», «урология», «детская урология-андрология», а также прошедший дополнительную подготовку по вопросам трансплантации органов и(или) тканей человека. На должность врача отделения координации донорства назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 7 июля 2009 г. № 415н, по специальности «хирургия» и прошедший дополнительную подготовку по вопросам изъятия, хранения и транспортировки органов и(или) тканей человека для трансплантации.

На основании пункта 2 приказа Минздрава России от 14 апреля 2020 г. № 327н «Об особенностях допуска физических лиц к осуществлению медицинской деятельности и(или) фармацевтической деятельности без сертификата специалиста или свидетельства об аккредитации специалиста и (или) по специальностям, не предусмотренным сертификатом специалиста или свидетельством об аккредитации специалиста» устанавливается мораторий на срок до 1 января 2021 г. на получение сертификатов специалиста и свидетельств об аккредитации специалиста, в том числе лицами, прошедшими аккредитацию специалиста. Таким образом, в срок до 1 января 2021 г. проведение процедур аккредитации специалистов и сертификационного экзамена (включая подачу заявления и документов для прохождения указанных процедур, рассмотрение поданных документов, прохождение указанных процедур специалистами, проведение заседаний соответствующих комиссий и подкомиссий) нецелесообразно в связи с тем, что выдача свидетельств об аккредитации специалиста и сертификатов специалиста по итогам проведения данных процедур осуществляться не будет.

Пунктом 3 приказа № 327н устанавливается, что сертификаты специалиста, срок действия которых заканчивается в период с 6 апреля 2020 г. включительно (в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. № 440 «О продлении действия разрешений и иных особенностях в отношении разрешительной деятельности в 2020 году»), продлеваются на 12 месяцев с даты окончания срока их действия. При этом получения нового сертификата специалиста или осуществления иных действий по продлению срока его действия со стороны медицинских и фармацевтических работников не требуется.

В соответствии с подпунктом «а» пункта 1 приложения к приказу № 327н допуск лиц, завершивших обучение по программам высшего медицинского и фармацевтического образования (бакалавриат, специалитет, ординатура), среднего профессионального образования и дополнительного профессионального образования (профессиональная переподготовка, повышение квалификации), в период до 1 января 2021 г. осуществляется без свидетельства об аккредитации специалиста и сертификата специалиста, а равно и без прохождения аккредитации специалиста и сдачи сертификационного экзамена. Допуск указанных лиц к медицинской и(или) фармацевтической деятельности осуществляется по специальностям в соответствии с полученными документами об образовании.

На основании подпункта «г» пункта 1 приложения к приказу № 327н лица, имеющие медицинское образование, полученное в Российской Федерации (подтверждаемое соответствующим дипломом), и не работавшие по своей специальности более пяти лет, могут быть трудоустроены на должность врача-стажера (для специалистов с высшим медицинским образованием) или должность специалиста со средним медицинским образованием (для специалистов со средним медицинским образованием) и допущены к осуществлению медицинской деятельности на период до 1 января 2021 г. при условии прохождения обучения по краткосрочным дополнительным профессиональным программам (не менее 36 часов).

После 1 января 2021 г. для продолжения осуществления медицинской и фармацевтической деятельности необходимо прохождение аккредитации специалиста по соответствующей специальности в порядке, предусмотренном Положением об аккредитации специалистов.

Таким образом, установлены случаи и условия допуска физических лиц к осуществлению медицинской деятельности и(или) фармацевтической деятельности, в том числе по профилю оказания медицинской помощи «трансплантация» без получения сертификата специалиста или свидетельства об аккредитации специалиста, которые применяются в случае чрезвычайной ситуации и(или) при возникновении угрозы распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих.

АТТЕСТАЦИЯ НАУЧНЫХ КАДРОВ ВЫСШЕЙ КВАЛИФИКАЦИИ В ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМ. АКАД. В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Волкова Е.А., Шевченко О.П.

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

Диссертационный совет Д 208.055.01 был создан в 1986 году на базе Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов Министерства здравоохранения СССР и является ровесником специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертационный совет принимает к рассмотрению диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук по специальностям: 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы (медицинские и биологические науки); 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

В своей деятельности диссертационный совет руководствуется последними документами, регламентирующими порядок аттестации научных работников: приказ Министерства образования и науки РФ № 7 от 13.01.2014 г. «Об утверждении Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук»; Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней»; приказ Министерства образования и науки РФ № 326 «Об утверждении порядка размещения в информационно-телекоммуникационной сети Интернет информации, необходимой для обеспечения порядка присуждения ученых степеней». В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 18.11.2013 г. № 1035 «О федеральной информационной системе государственной научной аттестации», приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10.12.2013 г. № 1331 «О вводе в промышленную эксплуатацию единой государственной информационной системы мониторинга процессов аттестации научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации» диссертационный совет центра подключен к Единой государственной информационной системе мониторинга процесса аттестации (ЕГИСМ). Для осуществления проверки текста диссертаций с целью выявления заимствованного материала на базе диссертационного совета функционирует система «Антиплагиат».

Через диссертационный совет НМИЦ ТИО проходит подавляющее большинство всех диссертационных работ по специальности «трансплантология и искусственные органы». Научная тематика диссертационных работ по специальности «трансплантология и искусственные органы» включает и клинические, и биомедицинские исследования, среди которых все большее место занимают работы в области клеточных технологий, тканевой инженерии, биоискусственных органов. Разработки по созданию искусственных органов уже реализованы в клинической практике.

Совет объединяет в своем составе большинство отечественных ведущих специалистов в этой области. В качестве официальных оппонентов также привлекаются наиболее авторитетные ученые в области трансплантологии, искусственных органов, сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии не только из Москвы, но и из других городов России. В настоящее время диссертационный совет функционирует в составе двадцати девяти человек, двадцать из которых являются штатными сотрудниками НМИЦ ТИО и девять – приглашенными членами диссертационного совета. В составе совета два академика и два члена-корреспондента РАН, двадцать восемь докторов наук и один кандидат наук – ученый секретарь совета.

В период 2011–2019 гг. в диссертационном совете было рассмотрено 107 диссертаций (91 кандидатская и 16 докторских), из них 91 диссертация по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 16 – по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия. В 2019 году были рассмотрены и прошли успешную процедуру защиты одиннадцать кандидатских и две докторские диссертации по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, среди них 5 работ – по биологическим наукам.

Диссертационный совет ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России все эти годы успешно выполнял свои функции и продолжает уверенно работать в условиях реформирования системы подготовки и государственной аттестации научных кадров.

НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ: ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ИЛИ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ КАРЬЕРЫ?

Стаханова Е.А., Улыбышева А.А., Минина О.В., Шевченко О.П.

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

С каждым годом все больше внедряются в сферу образования и науки показатели цитируемости. Анализ пристатейных списков литературы (цитирования) для определения рейтинга научного учреждения и рейтинга ученых является одной из самых дискуссионных тем в научном сообществе. С одной стороны, наукометрические показатели являются показателем результативности научной деятельности, но в то же время они могут использоваться учеными не вполне корректным образом для повышения своего личного рейтинга с помощью различных инструментов «накрутки». Основными наукометрическими показателями считаются число публикаций, число цитирований, индекс Хирша (h-индекс) и импакт-фактор журнала.

Самыми авторитетными из существующих международных систем цитирования являются зарубежные базы данных Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), Академия Google (Google Scholar), а также отечественный ресурс – Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Для получения необходимых пользователю данных о публикациях и цитируемости статей на основе базы данных РИНЦ разработан аналитический инструмент ScienceIndex, который позволяет проводить более детальные аналитические исследования и рассчитывать более сложные наукометрические показатели, чем это возможно сейчас в базовом интерфейсе РИНЦ.

На примере ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была проведена оценка данных о публикационной активности и цитируемости за весь период и последние пять лет на основе трех наиболее представительных ресурсов: Web of Science, Scopus и РИНЦ.

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

Web of Science: всего в базе 868 публикаций с суммарным количеством цитирования 26 987. За последние пять лет количество публикаций сотрудников в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова стремительно растет и достигает 342 с суммарным количеством цитирования 9258. Индекс Хирша составляет 36.

Scopus: всего в базе 653 публикации с суммарным количеством цитирования 30 263. За последние пять лет количество публикаций сотрудников в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова стремительно растет и достигает 282 с суммарным количеством цитирования 16 325.

РИНЦ: всего в базе 3102 публикации с суммарным количеством цитирования 49 552. За последние пять лет количество публикаций сотрудников в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова достигает 1020, суммарное количество цитирований – 19 904. Индекс Хирша составляет 61.

Проведенный анализ показал, что сведения о публикационной активности сотрудников НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в представленных базах данных сильно различаются. Это связано с тем, что расчет показателей цитируемости ученого в каждом конкретном индексе цитирования (наукометрической базе данных) осуществляется на основе информации, содержащейся именно в данной базе, поэтому индексы цитируемости (а также индекс Хирша и т. д.) одного и того же автора в разных наукометрических базах могут существенно различаться. Разнотенность аналитических данных порой ведет к неправильным оценкам не только публикационной активности авторов, но и состояния и развития основных направлений науки.

Следует помнить, что индекс цитируемости является только статистическим показателем и не может однозначно характеризовать уровень конкретного ученого и объективно отражать качест-

во какой-либо отдельно взятой статьи. Важно отметить также, что индекс цитируемости очень часто оказывается не совсем верным для обладателей распространенных фамилий, так как отсев однофамильцев тоже требует дополнительной и кропотливой работы.

Существующие в настоящее время наукометрические показатели неидеальны, но они являются довольно эффективным инструментом для оценки публикационной активности и оказывают неоценимую помощь в управлении наукой. Однако достижение конкретных показателей не должно являться целью научной и публикационной работы ученого.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМ. АКАД. В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ: В НОГУ СО ВРЕМЕНЕМ

Минина О.В., Стаханова Е.А., Шевченко О.П.

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

Одной из главных составляющих информационного обеспечения медицинской науки и практики в области трансплантологии и искусственных органов является научная библиотека.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России является головным научно-исследовательским центром в области трансплантологии и искусственных органов, поэтому перед библиотекой Центра стоят такие важные задачи, как информационное обеспечение научных исследований, осуществление информационно-библиографического обслуживания пользователей, организация и ведение справочно-поискового аппарата, содействие в постдипломном образовании медицинских кадров, повышение информационной культуры и рост профессионального уровня сотрудников.

Научная библиотека, являясь частью и фактически ровесницей НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, отмечает свой 50-летний юбилей. Она стала уникальным хранилищем, содержащим почти все диссертации по трансплантологии и искусственным органам, за все годы существования специальности. Также фонд библиотеки включает в себя не имеющую аналогов коллекцию редких медицинских изданий, содержащих материалы, обобщающие значительный опыт ведущих медицинских научных центров. Помимо этого, фонд содержит книги других медицинских разделов, издания по биологии, точным наукам, географии, психологии, истории и др., а также огромное количество авторефератов, справочники и словари – как медицинские, так и языковые.

Наш век всеобщей цифровизации и новейших технологий ставит перед научной медицинской библиотекой новые задачи, среди которых наиболее актуальной является переход на электронно-библиотечную систему обеспечения работников и обучающихся.

С этой целью формируется электронный каталог по научным направлениям и дисциплинам обучения, предоставляется доступ пользователям к справочным ресурсам через локальную сеть, используются интернет-ресурсы в информационном обеспечении научных исследований и образования.

Для сотрудников НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова и всех пользователей библиотеки стали доступными реферативные и аналитические базы данных Scopus, Web of Science Core Collection, а также ряд других ресурсов, таких как Springer Nature, Wiley, Medline Complete, ProQuest Dissertations and Theses Global, American Physical Society (APS), INSPEC, Oxford University Press.

Также удовлетворению потребностей читателей в документах и информации способствует успешное сотрудничество с другими библиотеками, научно-образовательными учреждениями и органами научно-технической информации. Среди них отдельно можно выделить Центральную научную медицинскую библиотеку ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). НМИЦ ТИО является клинической базой кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета, и тесное сотрудничество с университетом позволяет интегрировать новые возможности в обеспечении информационными ресурсами, а также дает возможность широкому кругу специалистов обмениваться опытом, приобретать и совершенствовать профессиональные знания в области трансплантологии и других медицинских отраслей.

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ РЕГИСТР

*Каабак М.М., Раппопорт Н.Н., Брызгалина Е.В., Фисенко А.П.,
Дьяконова Е.Ю., Рыбалко А.С.*

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

Введение. Трансплантационные регистры являются важным компонентом и атрибутом успешно развивающихся трансплантационных программ. На основании регистров выстраивается и реализуется государственная политика развития трансплантологической помощи, обеспечивается доверие общества, члены которого являются потенциальными донорами, к деятельности трансплантологов. В России имеются три трансплантационных регистра: регистр Российского диализного общества, публикующий сведения о количестве живущих с пересаженной почкой людей и о выживаемости трансплантатов и пациентов, данные о выживаемости в этом регистре релевантны для десятой части выполняемых трансплантаций; регистр Российского трансплантологического общества, публикующий сведения о количестве трансплантаций органов и не содержащий сведений о выживаемости; Федеральный регистр Минздрава России, собирающий данные о количестве пациентов с пересаженными органами, без указания даты трансплантации и типа донора. Ни один из регистров не дает системного представления о результатах реализации государственной политики в сфере трансплантаций, эффективности отдельных коллективов и отрасли в целом, не позволяет контролировать справедливость распределения органов, не является эффективным инструментом развития трансплантологии в нашей стране.

Материалы и методы. Нами разработана IT-платформа, объединившая удобный для врача инструмент по дистанционному мониторингу и управлению лечением индивидуальных пациентов, что актуально в условиях пандемии COVID-19, и систему сбора информации о трансплантации и всей жизни пациента после трансплантации органа. Система содержит сведения о 1195 трансплантациях органов, выполненных с 1984-го по 2020 год в 49 клиниках. В 2019 году IT-платформа дополнена мобильным приложением для гаджетов пациента, которое позволяет пациенту вести дневник контроля состояния своего здоровья и функции трансплантата, напоминает пациенту о приеме медикаментов и обеспечивает обратную связь с врачом. Мобильное приложение служит дополнительным источником актуализации данных о пациенте. Аналитический раздел IT-платформы позволяет сравнивать результаты трансплантации в выборках пациентов, произвольно формируемых исследователем. Анализировать действительно актуальные сведения позволяет ежедневное обновление данных.

Выводы. Комплексный, актуально обновляемый трансплантационный регистр, существующий в правовом поле российского законодательства, системно учитывающего реальную практику реализации законодательно установленных принципов распределения трупных донорских органов, сведения о выполненных в конкретных медицинских центрах для конкретных пациентов трансплантациях, их эффективности, включая практику их реабилитации и медикаментозного сопровождения, является инструментом эффективной реализации государственной политики в области трансплантологии.

Необходимо провести работы по оценке соответствия имеющихся регистров актуальным задачам государственной политики и практикам здравоохранения.

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ДОНОРСТВА, ТРАНСПЛАНТАЦИИ И БАНКИРОВАНИЯ ТКАНЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Воробьев К.А.¹, Шангина О.Р.², Загородний Н.В.¹, Смоленцев Д.В.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

Ткань человека – уникальная биологическая структура. По своему строению и функциональным свойствам любая ткань неповторима и в случаях массивных повреждений или патологических изменений бывает невосполнима за счет собственных регенеративных ресурсов.

Аутологичные ткани для трансплантации считаются «золотым стандартом», но в случаях, когда их применение ограничено или невозможно, первой альтернативой становятся аллогенные ткани. В отличие от органной трансплантации, где главным принципом является сохранение жизнеспособности органа, при пересадке аллогенных тканей решающее значение имеет сохранность их биологической активности и структуры (после обработки и стерилизации), которая и определяет в конечном итоге положительный результат лечения.

Однако анализируя современное состояние отечественной трансплантологии, хотелось бы отметить, что в службе тканевых банков выявлены следующие основные проблемы:

- 1) несовершенная нормативно-правовая база;
- 2) отсутствие регламентов, правил и единых стандартов работы с тканями;
- 3) сложности межпрофессионального взаимодействия в последовательности от донора до пациента;
- 4) отсутствие положения о структуре и ассоциации тканевых банков в РФ;
- 5) отсутствие рекомендаций по применению донорских тканей и аллогенных материалов в конкретных клинических ситуациях;
- 6) социальные и этические аспекты, культура донорства.

Весь рабочий процесс работы с донорскими тканями можно разделить на три основных этапа:

- 1) донорство;
- 2) хранение, обработка и стерилизация;
- 3) клиническое применение.

Данное разделение необходимо учитывать, поскольку каждый из приведенных этапов находится в зоне ответственности разных профессиональных сообществ и нормативно-правовых регламентов.

По действующему законодательству, изъятие тканей разрешено с научными, учебными и лечебными целями – эти цели являются разными по своей сути, но находятся в подчинении одного постановления. Работа с донорскими тканями находится в юридическом поле законодательных и подзаконных актов, которые зачастую противоречат друг другу.

Заключение. Работа с донорскими тканями требует государственного регулирования. Для решения организационных проблем с донорством, трансплантацией и банкированием тканей определены следующие приоритетные задачи.

1. Сформировать профессиональное сообщество специалистов в области тканевой трансплантологии и производителей биоматериалов.
2. Проанализировать клинические потребности в тканевых трансплантатах и аллогенных материалах для применения в разных областях медицины.
3. Разработать правила осуществления забора тканей в бюро СМЭ, танатологических отделениях, центрах по координации донорства органов и/или тканей человека, а также систему государственной компенсации (квотирования) данного вида деятельности для учреждений, осуществляющих изъятие тканей в лечебных целях.

4. Разработать единую систему оценки пригодности и инфекционной безопасности доноров и единые правила изъятия тканей для использования в лечебных целях.
5. Разработать и классифицировать единый перечень тканевых элементов для трансплантации или последующей обработки и стерилизации.
6. Разработать правила хранения и передачи тканей в тканевые банки, лаборатории заготовки тканей и клинические отделения.
7. Разработать положение о тканевом банке с описанием штата сотрудников, требований к помещениям, персоналу, оборудованию и отразить данные в лицензировании данного вида деятельности.
8. Разработать стандарты и рекомендации по работе с тканями по аналогии со стандартами мировых тканевых банков.
9. Разработать специализированные формы учетно-контрольной документации и медицинскую информационную систему.
10. Разработать специализированные обучающие программы и образовательные циклы для специалистов в области донорства, трансплантации и банкирования тканей.
11. Разработать клинические рекомендации, стандарты оказания помощи и показания к клиническому применению тканевых трансплантатов и аллогенных материалов для разных областей медицины.
12. Разработать, усовершенствовать (или адаптировать) нормативно-правовую базу для работы в сфере донорства, трансплантации и банкирования тканей.

ОРГАНИЗАЦИЯ ТКАНЕВОГО БАНКА НА БАЗЕ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА МЗ ДНР В УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО КОНФЛИКТА

*Евтеев Р.В.¹, Жилицын Е.В.¹, Демьянеко Р.Ю.¹, Ломанов В.А.²,
Рыков Ю.А.³, Воробьев К.А.⁴*

¹ Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, Донецк

² ГОО ВПО «ДонНМУ им. М. Горького» МО ДНР, Донецк

³ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Ситуация по оказанию медицинской помощи травматологическим, онкологическим, ожоговым больным, нуждающимся в оперативном лечении с использованием аллогенных материалов, сложившаяся на данный момент в ДНР, является весьма сложной. Это обусловлено невозможностью транспортировки данных материалов через линию разграничения со стороны Украины, сложившимся до войны логистическим схемам, высокой ценой на данные изделия фирм-производителей и распространителей.

При этом потребность в аллогенных материалах для реконструктивно-пластических операций весьма высока. В частности, в период с 2016-го по 2020 год только в детском отделении Республиканского травматологического центра было прооперировано 74 ребенка (проживающих в ДНР, ЛНР, РФ и других государствах) по поводу доброкачественных новообразований костей с применением костнозамещающих пластических материалов.

Примером является клинический случай продолженного роста костной опухоли у 12-летнего ребенка. Для проведения операции использовано до 90 см³ материала «тутопласт», рыночная цена которого составляет 450 тыс. российских рублей. Также следует отметить, что большое количество гражданских и военнослужащих пострадавших, получивших огнестрельные ранения с наличием обширных дефектов опорно-двигательного аппарата, ожоги большой площади и другие повреждения, нуждаются в применении пластических аллогенных материалов.

Сообразуясь с вышеизложенным, на основании 60-летнего опыта работы тканевых банков РФ, при непосредственной помощи руководства и коллективов ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» МЗ РФ, ФГБУ «РНИИТО им. Вредена» МЗ РФ, при поддержке МЗ ДНР и фонда первого главы ДНР А.В. Захарченко в Республиканском травматологическом центре организовано отделение консервации тканей.

С данной целью была проведена реконструкция помещений в двух отдельно стоящих зданиях с должным зонированием помещений согласно нормам санитарно-эпидемиологического режима, разделением потоков производственного процесса, закуплено необходимое оборудование, заключен договор на забор тканей у посмертных доноров в республиканском бюро СМЭ и передачу материала в тканевый банк.

Медицинская технология по заготовке тканей является аналогом технологии «Консервация аллогенных трансплантатов холодоустойчивой консервирующей средой («КРИОБИТ»)» ФГБУ «РНИИТО им. Вредена» МЗ РФ (патент на изобретение № 2235462 от 10.09.2004. авт.: Савельев В.И., Губин А.В.) На применение технологии получено официальное разрешение МЗ ДНР № 2020/01 от 14.02.2020 г.

Таким образом, вновь организованная структура окажет существенное положительное влияние на качество медицинской помощи населению ДНР и даст возможность разрабатывать новые биологические методы реконструктивной хирургии для разных областей клинической медицины.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИ ЛЕТ РАБОТЫ

Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Микутин А.В., Даблиз Р.О., Пак Е.С., Котов О.В.

ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону

Оказание специализированной медицинской помощи жителям Ростовской области по программе трансплантации органов на базе Ростовской областной клинической больницы началось с февраля 2015 года. В течение 5 лет произошел существенный рост числа выделяемых квот на проведение такого рода операций. Так, в 2015 году их было 5, а к 2020-му число квот увеличилось почти в 12 раз.

За 4,5 года нами произведено 193 операции по трансплантации органов. В числе таких операций были пересадка почки – 120, печени – 57, сердца – 14, поджелудочной железы с почкой – 2. В 94,8% случаев орган был получен от посмертного донора. Прижизненными донорами доли печени (9) и почки (1) стали родственники реципиентов. Реципиентами в 64,4% случаев были мужчины. Средний возраст оперированных больных – 43,3 года. Средняя длительность ожидания почки – 12 месяцев, печени – 9,4 месяца, сердца – 2,6 месяца.

Показанием к трансплантации почки у 63,3 и 12,5% пациентов стали соответственно хронический гломерулонефрит и аномалия развития почек, приведшие к почечной недостаточности. До трансплантации в 98,3% случаев больные находились на заместительной почечной терапии (в среднем 3,4 года). Показанием к трансплантации печени у 36,8% больных стал цирроз в исходе вирусных гепатитов, в 17,5% – алкогольный цирроз, и столько же составили аутоиммунные заболевания. У 5,3% больных печень трансплантировали в связи с врожденными заболеваниями (болезнь Вильсона–Коновалова). Показанием к трансплантации сердца у всех реципиентов стала терминальная сердечная недостаточность, обусловленная дилатационной кардиомиопатией.

В ранние сроки после операции (до 30 суток) в 20 (10,4%) наблюдениях (почки – 14 и печень – 6) отмечали дисфункцию трансплантата, завершившуюся для одного реципиента почки ее удалением, а для остальных больных восстановлением функции пересаженного органа на фоне лечения. Из общего числа реципиентов почки в раннем послеоперационном периоде умер один пациент (ОИМ). Среди реципиентов печени, в среднем спустя 27,6 дня, умерло 4 человека: тромбоз печеночных вен трансплантата, тромбоз воротной вены, кровотечение, первично не функционирующий трансплантат.

В отдаленном периоде после трансплантации (от 1,2 до 30 мес.) умерло 15 человек. Причинами смерти реципиентов почки были: генерализованный грибковый сепсис – 2, панкреонекроз – 1, пневмония – 1; реципиентов печени: грибковый сепсис – 2, билиарный сепсис – 2, рак легкого – 1; реципиентов сердца: острое отторжение трансплантата – 2, сепсис – 2, ТЭЛА – 1.

Общий показатель ранней послеоперационной летальности среди всех реципиентов составил 2,6%, показатель послеоперационной летальности в отдаленном периоде – 8,0% (10 человек).

14 ЛЕТ РАБОТЫ САМАРСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА КООРДИНАЦИИ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА

Миронов А.А., Мякотных М.Н., Гребенников В.В., Ткебучава И.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

Самарский хирургический центр координации органного донорства ведет свою историю с 2006 года, когда в Самарском государственном медицинском университете стартовала программа трансплантации почки. Самарский хирургический центр координации органного донорства за 14 лет прошел путь от двух эксплантаций органов в год до 30 операций в год и остается важным структурным подразделением Самарского центра трансплантации органов и тканей.

В настоящий момент в Самарской области пролицензировано 5 донорских баз, в которых функционирует 7 отделений реанимации. На 01.04.2020 хирургами центра органного донорства было осмотрено 1280 потенциальных доноров. В структуре потенциальных доноров 45% пациентов с ОНМК и 65% – пациенты с ЧМТ. Несмотря на то что в год осматривалось около 100 потенциальных доноров, лишь 24–26% из них становятся эффективными донорами. Причины отказа от донора: 40% – трансмиссивные инфекции; 30% – полиорганная недостаточность, 15% – выздоровление пациентов; 10% – внезапная смерть пациента; 5% – социальные противопоказания.

На 01.03.2020 врачами-хирургами Самарского хирургического центра координации органного донорства выполнено 300 операций по эксплантации органов. Всего за 14 лет функционирования центра изъято 615 органов: 568 почек, 6 легких, 9 сердец, 32 печени.

Развитие центра органного донорства не стоит на месте. С 2016 г. Самарский хирургический центр координации органного донорства начал сотрудничество с трансплантационными центрами Оренбурга и Москвы. За это время было передано 4 сердца, 4 легких, 8 печеней и 12 почек. Также были получены почечные трансплантаты, изъятие которых происходило в Новосибирске, Санкт-Петербурге и Оренбурге. Органы, передаваемые в другие регионы, не были востребованы в Самарском центре трансплантации органов и тканей. Ежегодно увеличивается количество потенциальных доноров и количество изъятий, увеличивается количество донорских баз.

ОПЫТ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ САМАРСКОГО ЦЕНТРА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСА

Миронов А.А., Мякотных М.Н., Гребенников В.В., Ткебучава И.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

Пандемия коронавируса стала испытанием для общества в целом, и для системы здравоохранения в частности. Новые условия требуют новых подходов к работе. В Самарской области трансплантационная программа продолжала функционировать в условиях карантина. Приведем наш опыт работы в условиях пандемии.

В Самарской области функционирует 5 донорских баз, в которых развернуто 7 отделений реанимации. С началом пандемии три донорские базы были перепрофилированы под госпитали для пациентов с коронавирусной инфекцией. Но даже в таких сложных условиях трансплантационная программа продолжала функционировать.

Приведем пример функционирования центра трансплантации в условиях пандемии. В одну из городских больниц Самары поступил пациент, получивший тяжелую изолированную черепно-мозговую травму. Ввиду тяжести состояния был вызван трансплантационный координатор. Была выявлена сохранность сердца, печени и почек, отсутствие трансмиссивных инфекций. Пациент стал рассматриваться как потенциальный донор. Учитывая условия пандемии и отсутствие данных об эпидемиологическом анамнезе, было принято решение провести обследование донора на инфицирование COVID-19. На донорской базе потенциальному донору выполнена МСКТ органов грудной клетки. Признаков пневмонии не выявлено. После проведения МСКТ началось кондиционирование потенциального донора и диагностика смерти головного мозга. Для проведения ПЦР-диагностики у пациента взят биологический материал: мазки из новых ходов, мазки из зева и бронхо-альвеолярный лаваж. ПЦР-диагностика выполнялась в условиях КДЛ Клиник СамГМУ. Общее время выполнения анализа ПЦР составило 6 часов. После завершения всех процедур диагностики смерти мозга и после получения отрицательного результата на COVID-19 пациент стал расцениваться как эффективный донор. Донору проведена эксплантация почек.

Реципиентам, которые были вызваны для трансплантации, кроме стандартного предоперационного обследования выполнена ПЦР-диагностика на COVID-19. МСКТ органов грудной клетки реципиентам не выполнялась, так как у пациентов не было зафиксированно контакта с инфицированными. Время ожидания результатов ПЦР-диагностики составило 6 часов. После завершения всех обследований реципиенты взяты в операционную. Время холодовой ишемии органов составило 11 часов.

После трансплантации органов реципиенты находились в одноместных палатах. Максимально было ограничено перемещение пациентов по территории больницы. За время нахождения в стационаре у пациентов дважды выполнялись мазки для проведения ПЦР-диагностики. Иммуносупрессивная терапия проводилась по стандартной схеме. Выписаны пациенты на 21-е сутки нахождения в стационаре.

Наш опыт показывает возможность выполнения трансплантаций органов в условиях пандемии.

ОПЫТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ САМАРСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА КООРДИНАЦИИ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА СО СЛУЖБОЙ САНИТАРНОЙ АВИАЦИИ

Миронов А.А., Мякотных М.Н., Гребенников В.В., Боровинский А.Ю.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

С 2018 года Самарский хирургический центр координации органного донорства ведет тесное сотрудничество со службой санитарной авиации ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина». Необходимость такого сотрудничества возникла в связи с ростом объема трансплантаций в регионе, открытием программы трансплантации печени, отсутствием лицензий на эксплантацию органов в большинстве медицинских учреждений области.

Основной задачей службы санитарной авиации является обеспечение граждан Самарской области высококвалифицированной специализированной консультативной медицинской помощью и медицинская эвакуация пациентов (в том числе в тяжелом состоянии) в специализированные учреждения. Для целей и задач службы органного донорства санитарная авиация обеспечивает эвакуацию потенциального донора на лицензированную донорскую базу.

Описываемое взаимодействие выглядит следующим образом. При поступлении пациента с терминальным необратимым поражением головного мозга в лечебное учреждение области информация о нем передается в службу санитарной авиации. Совместно с врачами-реаниматологами санитарной авиации для первичной оценки выезжают трансплантационные координаторы хирургического центра координации органного донорства. С юридической точки зрения такой пациент не является потенциальным донором, поэтому решение о возможности транспортировки пациента принимается врачами-реаниматологами. Они также обеспечивают интенсивную терапию на этапе эвакуации. После доставки пациента в лицензированное лечебное учреждение пациент становится потенциальным донором и дальше наблюдается трансплантационными координаторами.

Для примера приведем первый удачный опыт сотрудничества со службой санитарной авиации. В одну из ЦРБ области поступил пациент, получивший на производстве тяжелую изолированную черепно-мозговую травму. Для консультации были вызваны врачи-реаниматологи и нейрохирурги ГБУЗ «СОКБ им В.Д. Середавина». При осмотре пациента выявлены клинические признаки смерти головного мозга (арефлексия, стойкая атония). О наличии пациента, который может расцениваться как потенциальный донор, было сообщено в Самарский центр координации органного донорства. Было принято решение о транспортировке пациента в профильное отделение ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина», которая имеет лицензию по профилю «трансплантация и донорство органов». После перевода пациент стал рассматриваться как потенциальный донор и далее наблюдался трансплантационными координаторами. Через 12 часов после перевода констатирована смерть головного мозга и выполнено мультиорганное изъятие органов.

За два года силами санитарной авиации в областную больницу было транспортировано восемь потенциальных доноров. У пяти доноров произведена операция эксплантации органов, три донора были потеряны на этапе кондиционирования. Наш опыт сотрудничества со службой санитарной авиации является успешным и позволил включить в программу трансплантации и донорства органов лечебные учреждения, не имеющие лицензии по профилю органного донорства.

РАЗВИТИЕ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Анисимов А.Ю., Андреев А.И., Ибрагимов Р.А.

Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России, Казань
ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», Казань

В Республике Татарстан с населением 3 млн 900 тыс. человек ежегодно нуждаются в трансплантации почки 206 пациентов, печени – 76, сердца – 40. Однако до недавнего времени темп развития трансплантации в республике был недостаточно эффективным, и это при том, что в Татарстане есть все условия для увеличения количества трансплантаций органов. Во исполнение перечня поручений Президента Республики Татарстан по итогам его встречи с директором ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России академиком РАН С.В. Готье, состоявшейся 10 декабря 2018 года, между Минздравом Республики Татарстан и ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России было заключено Соглашение о сотрудничестве в области организации донорства и трансплантации органов.

В 2018 году в Татарстане были выполнены 32 трансплантации органов, или 8,2 на 1 млн населения. В 2019 году было выполнено 57 трансплантаций органов, или 14,6 на 1 млн населения. Для сравнения: в Российской Федерации с числом населения 146,9 млн человек в 2018 году всего было выполнено 2193 трансплантации органов, или 14,9 на 1 млн населения. Донорская активность в расчете на численность населения в 2018 году составила 1,0, а в 2019 году – 3,8. В РФ в 2018 году – 6,8 на 1 млн населения. В 2018 году было выполнено 27 пересадок почек (6,9 на 1 млн), в 2019-м – 39 (10,0 на 1 млн). В РФ – 1361 (9,3 на 1 млн населения). Число трансплантаций трупной почки в 2018 году составило 8, от живого родственного донора – 19, в 2019 году – 30 и 9 соответственно. В 2018 году было выполнено 4 пересадки печени (1,0 на 1 млн), в 2019-м – 14 (3,6 на 1 млн). В РФ – 505 (3,4 на 1 млн населения). В 2018 году была выполнена 1 пересадка сердца (0,3 на 1 млн), в 2019-м – 4 (1,0 на 1 млн). В РФ – 282 (1,9 на 1 млн населения).

Таким образом, итоги 2019 года демонстрируют тенденцию увеличения числа трансплантаций органов в Республике Татарстан. Однако потребность в трансплантации органов по-прежнему превышает объемы трансплантологической помощи. Число пациентов в листах ожидания трансплантации органов продолжает расти. Одним из направлений повышения доступности медицинской помощи по трансплантации является открытие в Казани еще одного центра трансплантации на базе Казанской городской клинической больницы № 7 (Центра экстренной медицины). И в заключение несколько слов о задачах, стоящих перед республиканской трансплантологической службой в 2020 году. Как следует из протокола состоявшейся 13 декабря 2019 года рабочей встречи с заместителем директора ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России С.М. Хомяковым, таковыми являются: открытие программы трансплантации в Казанской городской клинической больнице № 7; повышение эффективности медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, за счет вовлечения и контроля медицинских организаций республики, на базе которых функционируют сосудистые и нейротравматологические центры; подготовка нового приказа Минздрава Республики Татарстан, регулирующего организацию медицинской помощи по трансплантации органов в регионе; организация обучения реаниматологов медицинских организаций, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации; организация и обучение специалистов, участвующих в динамическом наблюдении по месту жительства пациентов с трансплантированными органами; активизация межрегионального взаимодействия по обмену не востребовавшими, но пригодными для трансплантации донорскими органами, с привлечением ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России в качестве координатора такого взаимодействия.

СТАРТ ПРОГРАММЫ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРСТВА ОРГАНОВ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Карнов Д.В., Хубезов Д.А., Первов Д.И., Карнов В.В., Барсуков В.В., Кошкин А.Ю.

ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань

12 июля 2018 года подписан трехсторонний договор о сотрудничестве между ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Минздравом Рязанской области и ГБУ РО «ОКБ» (г. Рязань). С момента подписания договора о сотрудничестве ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России выступает наставником, методологическим, практическим и научным консультантом в реализации программ органного донорства и трансплантации органов на территории Рязанской области.

Несомненно, для реализации на территории Рязанской области такого направления в медицине, как трансплантация органов, команда специалистов ГБУ РО «ОКБ» ставила перед собой первоочередной задачей открытие программы посмертного донорства органов, как ограниченного ресурса, необходимого для оказания высокотехнологической медицинской помощи методом трансплантации (пересадки) органов. Тем более что относительная территориальная автономность субъекта Российской Федерации в вопросах донорства органов могла гарантировать в условиях глобального дефицита последних поступательное долговременное развитие трансплантологической помощи на территории Рязанской области. Наиболее прогрессивным и медицински обоснованным является посмертное, в отличие от прижизненного, донорство органов, когда отсутствует даже минимальный риск возможного вреда здоровью прижизненного донора.

В течение 2 лет на базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России прошли тематические усовершенствования около 30 врачей ГБУ РО «ОКБ» по различным вопросам донорства и трансплантации органов.

13 декабря 2018 года на территории ГБУ РО «ОКБ» (г. Рязань) с участием специалистов ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнена первая мультивисцеральная эксплантация органов у посмертного донора в Рязанской области после констатации смерти головного мозга. Таким образом, была открыта Программа посмертного донорства органов на территории Рязанской области.

С момента старта Программы посмертного донорства до июня 2020 года на территории Рязанской области выполнено 17 мультивисцеральных эксплантаций органов от посмертных доноров после констатации смерти головного мозга, что позволило помочь 32 реципиентам почки, 14 реципиентам печени, 7 реципиентам сердца, а также дать старт Программам трансплантации почки, трансплантации печени и сосудистых аллографтов на территории Рязанской области.

По результатам работы за 2019 календарный год Программа посмертного донорства органов с учетом численности населения Рязанской области – 1,1 млн чел. – позволила субъекту РФ войти в тройку регионов-лидеров по этому виду деятельности, а именно 11,8 эффективных донора на 1 млн населения (13 мультивисцеральных эксплантаций органов). Тем более весом этот показатель, если учитывать наличие всего 1 донорского стационара в Рязанской области (около 20% донорского потенциала региона).

На базе ГБУ РО «ОКБ» с 1 апреля 2019 года по 5 апреля 2019 года специалистами ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России проведен выездной цикл «Донорство в клинической трансплантологии» с обучением врачей ЛПУ Рязанской области, а именно ГБУ РО «БСМП», ГБУ РО «ОКБ», ГБУ РО «Скопинский ММЦ», ГБУ РО «Сасовский ММЦ», ГБУ РО «Ряжский ММЦ», ГБУ РО «Касимовский ММЦ», ГБУ РО «Шиловский ММЦ».

Для дальнейшего развития Программы посмертного донорства органов в Рязанской области с использованием имеющегося донорского потенциала планируется лицензирование вышеприведенных ЛПУ на вид деятельности – донорство органов с целью трансплантации, создание на базе ГБУ РО «ОКБ» Центра координации органного донорства Рязанской области, что приведет к полноценной реализации возможностей трансплантологических программ региона.

АНАЛИЗ ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ПО ПОВОДУ ДОНОРСТВА ОРГАНОВ

Леушина Е.А.

ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, Киров

Согласно официальной статистике, в России действуют 38 трансплантологических центров, из которых 11 центров находятся в Москве и еще 6 в Санкт-Петербурге. В 2011 году в России насчитывалось 729 доноров – 470 трупных и 259 живых родственных доноров. Ежегодно осуществляется около 1300 пересадок органов, что в расчетах на количество доноров на миллион населения приравнивается к 3,3. По сравнению со странами Европы этот показатель ниже всех европейских стран (за исключением Болгарии).

Цель исследования: провести анализ информированности населения по поводу донорства органов.

Материалы и методы. Было опрошено 50 человек, все являлись пациентами ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Кирова». Средний возраст обследуемых составил $50 \pm 2,5$ года. Всем пациентам было предложено заполнить анкету для анализа информированности населения по поводу донорства органов (Караева О. Донорство органов: проблемы и перспективы развития в России, Москва, 2013).

Результаты. Распределение ответов на вопрос «От кого допустимо использовать органы для трансплантации?»: допустимо использовать органы и от живых, и от умерших доноров – 50%; допустимо использовать органы только от умерших доноров – 30%; вообще недопустимо использовать органы одного человека для лечения другого – 10%; допустимо использовать органы только от живых доноров (без нанесения непоправимого вреда здоровью донора) – 10%. Распределение ответов на вопрос: «Если бы к Вам сейчас обратились с просьбой официально выразить свое согласие или несогласие на завещание своих органов, то были бы Вы готовы принять такое решение? Если да, то что бы Вы выбрали?»: нет, не готов принять такое решение – 76%; да, готов и выразил согласие на завещание своих органов – 4%; да, готов и выразил бы несогласие на завещание своих органов – 20%. Распределение ответов на вопрос: «Почему Вы бы не дали согласие на использование Ваших органов для пересадки после смерти?»: я в принципе не хочу быть донором органов – 20%; я опасюсь, что информация о моем решении завещать органы будет использована в недобросовестных целях и поставит под угрозу мою жизнь – 34%; это противоречит моим религиозным убеждениям – 2%; я опасюсь, что врачи не будут пытаться спасти мне жизнь, если они будут знать, что я завещал свои органы – 4%; я мало что знаю о пересадке органов – 40%.

Закключение. Таким образом, большинство опрошенных не готовы к «завещанию органов» из-за низкой информированности и опасений за свою жизнь. Устройство системы донорства органов должно гарантировать защищенность его потенциальным участникам и информировать общество о данном разделе медицины, который позволяет восстановить важные функции в организме человека и спасти жизнь многих людей.

2.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ВЛИЯНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

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

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

Введение. Распространенность бессимптомного коронарного атеросклероза в популяции высока, а использование донорских сердец от лиц старшего возраста и доноров с расширенными критериями повышает вероятность трансмиссивного атеросклероза у реципиентов сердца. В настоящее время данные о влиянии изменений в коронарных артериях донорского сердца и необходимости в превентивной ангиопластике стенозированных сегментов противоречивы.

Цель исследования. Изучить влияние атеросклеротических изменений и превентивной ангиопластики коронарных артерий донорского сердца на риск смерти, ретрансплантации или необходимости в выполнении коронарной реваскуляризации в отдаленном периоде после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС).

Методы исследования. В исследование последовательно включались все реципиенты сердца, оперированные в НМИЦ ТИО с января 2013 г. по декабрь 2016 г. и пережившие 30 дней после ОТТС. В течение первой недели после операции всем больным выполнялись эндомиокардиальная биопсия и коронароангиографическое (КАГ) исследование, у части больных с выявленными стенозами в крупных ветвях эпикардиальных артерий выполнялась чрескожная транслуминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА). В качестве нежелательных событий оценивались смерть от всех причин и повторная трансплантация сердца в связи с необратимыми нарушениями функции сердечного трансплантата, кроме этого, оценивалась необходимость в ЧТКА в связи с хронической или острой ишемией миокарда.

Результаты. В период с 15.01.2013 по 29.12.2016 было выполнено 431 ОТТС, 389 (90,3%) реципиентов пережили 30 дней после ТС; 10 (2,3%) больных, которым в течение 30 суток была выполнена повторная трансплантация сердца, в исследование не включались. Анализ первичной КАГ показал, что у 298 (78,6%) реципиентов изменений в эпикардиальных артериях не было, у 25 – выявлены единичные или множественные стенозы, суживающие просвет коронарных артерий менее чем на 50%, у 56 (14,9%) – стенозы более 50%. У 24 больных с гемодинамически значимыми стенозами выполнена первичная ангиопластика измененных сегментов коронарных артерий. Средний период наблюдения составил $2112,1 \pm 46,0$ (95% ДИ: 2022,0–2587,0) дня. В течение этого времени 42 (11,1%) больных погибли, у 9 (2,3%) была выполнена ретрансплантация сердца, в 61 (16,1%) случае возникла необходимость в выполнении ЧТКА. Сравнительный анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера показал, что риск развития нежелательных событий в подгруппах больных без изменений в коронарных артериях, больных с наличием стенозов <50% и больных со стенозами >50%, которым была выполнена превентивная ангиопластика, существенно не отличался, но был достоверно ниже, чем в подгруппе больных со стенозами >50%, которым ЧТКА не выполнялась. Вероятность наступления комбинированной конечной точки, включающей помимо смерти и ретрансплантации повторную ЧТКА, была достоверно выше в подгруппе больных, которым выполнялась ЧТКА.

Выводы. Исследование показало, что наличие атеросклеротических изменений в донорском сердце, характеризующихся стенозированием просвета коронарных артерий <50%, не оказывает значимого влияния, в то время как наличие изменений со стенозированием >50% сопровождается повышением вероятности гибели или необходимости в выполнении ретрансплантации. Превентивная ангиопластика коронарных артерий снижает риск нежелательных событий, но повышает вероятность повторной коронарной реваскуляризации в отдаленном периоде.

НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАТИНОВ КАК СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

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

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

Введение. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) полиэтиологична, но вне зависимости от причины связана с риском смерти, развитием инфаркта миокарда и необратимого нарушения сократительной функции сердечного трансплантата. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) в общей популяции снижают риск смерти, инфаркта миокарда и мозгового инсульта у лиц с высоким риском нежелательных сердечно-сосудистых событий, однако целесообразность их рутинного применения у реципиентов сердца, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, требует фактологического подтверждения.

Цель исследования: изучить влияние статинов на риск развития нежелательных событий и прогрессирование изменений в коронарных артериях у реципиентов сердца.

Методы исследования. В исследование включались реципиенты сердца, которым в период с января 2013 г. по декабрь 2016 г. в НМИЦ ТИО выполнялась трансплантация сердца (ТС) и пережившие 30 дней после операции. Критерием исключения являлась ретрансплантация, выполненная в течение 30 дней после ТС. Все пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, часть пациентов получала статины. Первое коронароангиографическое (КАГ) исследование выполнялось в течение 7 дней после ТС, последующие – не реже 1 раза в год, на основании анализа повторной КАГ оценивали признаки прогрессирования БКАПС: 1) выявление новых стенозов в эпикардальных коронарных артериях, 2) увеличение степени стенозирования, 3) необходимость в выполнении коронарной реваскуляризации. В качестве нежелательных событий оценивались смерть от всех причин и повторная трансплантация сердца.

Результаты. В период с 15.01.2013 по 29.12.2016 было выполнено 431 ТС, критериям включения соответствовали 370 пациентов. Статины получали 185 пациентов, не получали – 185: единственным различием между этими пациентами был возраст донора – $42,7 \pm 1,6$ в первой подгруппе и $40,6 \pm 1,6$ – во второй, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости и носили характер тенденции ($p = 0,08$). Средний период наблюдения составил $2113,6 \pm 50,1$ дня (95% ДИ: 2015,3–2211,8). В течение этого периода 42 (11,1%) больных погибли, у 9 (2,3%) была выполнена ретрансплантация сердца, в 61 (16,1%) случае возникла необходимость в выполнении ЧТКА; у 29 пациентов выявлено прогрессирование БКАПС, у 238 – признаков прогрессирования БКАПС не выявлено. Сравнительный анализ с использованием метода Каплана–Мейера показал, что у пациентов, получавших статины, частота нежелательных событий, включающих смерть и необходимость в ретрансплантации, а также вероятность наступления комбинированной конечной точки, включающей смерть, необходимость в ретрансплантации и ЧТКА, достоверно ниже, чем у пациентов, статины не получавших. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий в подгруппах реципиентов сердца с наличием трансмиссивного атеросклероза и без такового не выявил достоверных различий.

Выводы. Прием статинов после трансплантации сердца снижает риск смерти, ретрансплантации и необходимости в реваскуляризации, что свидетельствует об их эффективности в профилактике болезни коронарных артерий сердечного трансплантата.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ

Симоненко М.А., Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Широбокова П.В., Борцова М.А., Березина А.В., Ситникова М.Ю., Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А.

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

Цель: оценить динамику качества жизни (КЖ) в течение 5 лет после трансплантации сердца (ТС).

Материалы и методы. С января 2010-го по февраль 2020 г. в НМИЦ выполнено 143 ТС, средний возраст реципиентов составил 47 ± 14 лет, из них 106 – мужчины. КЖ исследовали с помощью валидизированного опросника SF-36. Уровень повседневной физической активности (ФА) оценивали по результатам валидизированного специфического опросника для определения ФА – International Questionnaire on Physical Activity (IPAQ). Анкетирование пациентов проводилось при включении в лист ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) и в динамике после ТС каждые 3 месяца в период до 1 года, затем ежегодно 1 раз в год до достижения 5 лет. Выполнен ретроспективный анализ результатов опросника SF-36 и IPAQ.

Результаты. Через 3 месяца после ТС уровни физического и психологического благополучия увеличились: 31 [27; 37] и 47 [38; 53], $p < 0,001$; 42 [38; 50] и 49 [44; 54], $p = 0,002$. До и после операции уровни социального и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, не изменились ($p > 0,05$). В динамике после 3 месяцев суммарные компоненты КЖ и шкалы физического благополучия оставались на стабильном уровне. Через 2 года после ТС женщины достигли более высокого уровня физического благополучия – 49 [47; 53] и 45 [34; 52], $p = 0,02$. У физически активных пациентов уровни КЖ были выше по сравнению с больными, ведущими сидячий образ жизни. Через 1 год: физическое благополучие – 52 [47; 55] и 47 [39; 53], $p = 0,02$; физическое функционирование – 90 [80; 95] и 80 [60; 90], $p = 0,03$; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 100 [50; 100] и 50 [0; 100], $p = 0,03$; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – 100 [100; 100] и 100 [34; 100], $p = 0,04$; жизненная активность – 75 [65; 85] и 70 [55; 75], $p = 0,04$; через 2 года: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – 88 [50; 100] и 50 [13; 100], $p = 0,04$; интенсивность боли – 100 [51; 100] и 62 [41; 100], $p = 0,03$; через 3 года: интенсивность боли – 100 [72; 100] и 74 [52; 84], $p = 0,04$. Выявлены корреляции между возрастом и физическим благополучием после ТС (через 3 месяца $r = -0,397$, $p < 0,001$; через 1 год $r = -0,438$, $p < 0,001$; через 2 года $r = -0,353$, $p = 0,002$; через 3 года $r = -0,489$, $p < 0,001$; через 4 года $r = -0,400$, $p = 0,003$; через 5 лет $r = -0,377$, $p = 0,016$). Не выявлено влияния длительности ХСН, нахождения в ЛОТС, применения ИВЛ и инотропной поддержки и нахождения в отделении реанимации на динамику КЖ после ТС ($p > 0,05$).

Заключение. Через 3 месяца после ТС отмечено значимое повышение КЖ. Достигнутое КЖ в сфере физического и психологического благополучия сохраняется как минимум в течение 5 лет. Старший возраст ассоциирован с более низким уровнем КЖ на протяжении 5 лет после ТС. Высокий уровень КЖ в отдаленном периоде после ТС связан с физической активностью пациентов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

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

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

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Введение. Выживаемость реципиентов после трансплантации сердца (ТС) определяется особенностями взаимодействия организма реципиента и трансплантированного органа. Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии оказывают негативное влияние на прогноз и качество жизни.

Цель работы. Провести комплексный анализ основных терапевтических осложнений у реципиентов сердца (РС) с оценкой выживаемости в разные сроки после трансплантации с целью их своевременного предупреждения, коррекции и улучшения отдаленных результатов.

Материалы и методы. В ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» проанализировано 205 РС с марта 2010-го по апрель 2020 года. Все РС получали терапию иммуносупрессантами: 72% – 2-компонентную терапию, 28% – 3-компонентную. На гипотензивной терапии: прием 2 препаратов – 55%, 3 – 30%, 1 препарат – 15%. Реципиенты получали статины, антиагреганты, им проводили профилактику пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной инфекции.

На амбулаторном этапе проводили мониторинг реципиентов: физикальные осмотры, общий анализ крови, мочи, биохимию крови, трансторакальную эхокардиографию, электрокардиографию, рентгенографию, определение концентрации в крови уровня иммуносупрессантов.

Оценивали осложнения в разные сроки после ТС: развитие онкологии, инфекции, артериальной гипертензии (АГ), нефропатии, сахарного диабета (СД), анемии. Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS Statistics 23, Statistica 10, MedCalc 12.5.

Результаты исследования

1. Выживаемость у мужчин ($n = 177$) – 68,3%, у женщин ($n = 28$) – 61,5%. РС с ХСН I ФК по NYHA – 84%, ХСН II ФК – 15%, ХСН III ФК – 1%. РС с АГ – 61,8%, онкологией – 12,7%, нефропатией – 16,2%, анемией – 1%, СД – 31,4%, пневмонией – 32,4%.
2. Инфекционные заболеваний легких: микст-пневмонии – 73%, пневмоцистные пневмонии – 25%, аспергиллез – 1%, актиномикоз – 1%. Риск пневмонии при наличии нежелательных событий в 1,61 (0,86–3,02) раза выше, чем при их отсутствии ($p = 0,136$). Риск пневмоцистной пневмонии – в 2,01 (0,7–6,0) раза выше ($p = 0,180$) в сравнении с микст-пневмонией. Новообразования: доброкачественные – 27%, злокачественные – 73%.

Выводы

1. На ранних стадиях после ТС преобладают инфекционные заболевания (выживаемость – 58%); в отдаленном периоде – онкология (выживаемость – 68%).
2. Необходим мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению осложнений у РС.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У РЕЦИПИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

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

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

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Введение. Отдаленные результаты выживаемости реципиентов ограничиваются развитием болезни коронарных артерий сердечного трансплантата (БКАТС). В соответствии с регистром ISHLT в течение 1 года васкулопатия у реципиентов сердца встречается в 8%, в течение 5 лет – в 30%, в течение 10 лет – в 50%.

Цель работы. Провести комплексный анализ и взаимосвязь факторов риска БКАТС, оценку выживаемости реципиентов с последующим построением модели прогнозирования риска развития васкулопатии трансплантированного сердца.

Материалы и методы. В ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» проанализировано 205 реципиентов сердечного трансплантата с марта 2010-го по апрель 2020 года. Мониторинг реципиентов проводили с помощью эндомиокардиальной биопсии, коронароангиографии, иммунологического исследования, трансторакальной эхокардиографии, электрокардиографии, общего анализа крови, биохимии крови. Среди факторов риска развития БКАТС оценивали: возраст, пол, причину ТС, наличие антител к HLA, криз клеточного (КО) и гуморального отторжения (ГО), группу крови, резус-фактор, уровень общего холестерина, развитие пневмонии, наличие артериальной гипертензии (АГ), инфаркт миокарда (ИМ). Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS Statistics 23, Statistica 10, MedCalc 12.5.

Результаты исследования. Выявлено 56 человек с БКАТС (27,5% от общей популяции, n = 205), из них мужчин – 50 (89,3%), женщин – 6 (10,7%); с ЧТКА – 16 (28%). Среднее время развития БКАТС – $49,38 \pm 31,46$ месяца. В группе БКАТС: причина ТС (ДКМП – 39,3%, ИБС – 48,2%, другие причины – 12,5%), ИМ – 6,3%, хроническая болезнь почек – 25%, АГ – 83,3%, наличие антител к HLA – 29,2%, уровень холестерина > 5,2 ммоль/л – 14,6%, пневмонии – 39,3%, встречаемость в клеточном инфильtrate C3d – 6,3%, C4d – 14%.

Выживаемость реципиентов в группах: БКАТС без других событий (n = 29) – 82,8%, БКАТС + КО (n = 13) – 76,9%, БКАТС + ГО (n = 6) – 50%, БКАТС + ГО + КО (n = 8) – 37,5%.

Выводы

1. При сочетании нежелательных событий увеличивается риск смерти при БКАТС + ГО в 4,8 раза, $p = 0,100$; с КО – в 1,4 раза ($p = 0,658$), БКАТС + КО + ГО – в 8,0 раза, $p = 0,018$ в сравнении с БКАТС.
2. Построена математическая модель риска развития БКАТС на основании выделенных значимых факторов риска ($p = 0,001$).

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У РЕЦИПИЕНТОВ С КЛЕТОЧНЫМ ОТОРЖЕНИЕМ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

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

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

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Введение. Несмотря на достижения иммуносупрессивной терапии в лечении острого отторжения и улучшении показателей выживаемости в ранние сроки после трансплантации сердца (ТС) по данным регистра ISHLT, риск развития криза сохраняется пожизненно.

Цель работы. Провести комплексный анализ и взаимосвязь факторов риска клеточного отторжения, оценку выживаемости с последующим построением модели прогнозирования риска развития криза у реципиентов после ТС.

Материалы и методы. В ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» проанализировано 205 реципиентов сердечного трансплантата с марта 2010-го по апрель 2020 года. Мониторинг реципиентов проводили с помощью эндомиокардиальной биопсии, коронароангиографии, иммунологического исследования, трансторакальной эхокардиографии, электрокардиографии, общего анализа крови, биохимии крови. Среди факторов риска развития КО оценивали: возраст, пол, причину ТС, наличие антител к HLA, криз гуморального отторжения (ГО), болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАТС), группу крови, резус-фактор, уровень общего холестерина, развитие пневмонии, наличие артериальной гипертензии (АГ). Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS Statistics 23, Statistica 10, MedCalc 12.5.

Результаты исследования. Выявлено 61 человек с КО (29,9% от общей популяции, $n = 205$), из них мужчин – 53 (86,8%), женщин – 8 (13,2%). Среднее время развития КО $24,54 \pm 32,25$ месяца, частота рецидивов с КО – 17 случаев (27,9%). В группе КО: причина ТС (ДКМП – 44,3%, ИБС – 44,3%, другие причины – 11,4%), БКАТС – 34,4%, пневмония – 37,7%, ИМ – 3,3%, хроническая болезнь почек 23%, АГ – 65,6%, сахарный диабет – 36,1%, наличие антител к HLA – 32,8 %, уровень холестерина $> 5,2$ ммоль/л – 31,1%, встречаемость в клеточном инфильтрате C3d – 4,9%, C4d – 14,8%. Выживаемость реципиентов с КО – 48%, КО + ГО – 28%, БКАТС + КО – 50%.

Выводы

1. Частота смертельных случаев при КО достоверно выше, чем при его отсутствии, различия статистически значимы на уровне $p < 0,05$ ($\chi^2 = 6,16$ при $p = 0,013$). Риск смерти для пациентов с КО в 2,19 (1,17–4,11) раза выше, $p = 0,014$.
2. Построена математическая модель риска развития криза КО ($p = 0,001$).

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ микроРНК У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА И ЕГО СВЯЗЬ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ БИОМАРКЕРОВ ОТТОРЖЕНИЯ И ФИБРОЗА МИОКАРДА

*Великий Д.А.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Марченко А.В.¹, Улыбышева А.А.^{1, 3},
Шевченко А.О.¹⁻³, Шевченко О.П.^{1, 2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

Введение. Для повышения эффективности ранней диагностики и увеличения продолжительности жизни пациентов за счет снижения числа поздних посттрансплантационных осложнений необходима разработка неинвазивных методов выявления отторжения трансплантированного сердца. В последние годы было показано участие ряда биомаркеров в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных сердечной недостаточностью и у пациентов с трансплантированным сердцем, а также возможность использования оценки их концентрации для прогнозирования и диагностики отторжения сердечного трансплантата. Среди них особый интерес представляют микроРНК – малые некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов. Одним из основных факторов неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний является фиброз миокарда. В ряде исследований была установлена диагностическая роль галектина-3, члена семейства β -галактозидсвязывающих белков, и ST2, члена семейства рецепторов интерлейкина-1, в качестве биомаркеров фиброза и отторжения миокарда.

Цель: провести сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК-27, микроРНК-101, микроРНК-142, микроРНК-339 и микроРНК-424 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и реципиентов сердца и определить связь с концентрацией биомаркеров отторжения и фиброза миокарда.

Материалы и методы. В исследование включены 46 реципиентов сердца (среди них 36 мужчин (78,3%), средний возраст реципиентов составил $47,7 \pm 10,8$ (от 16 до 67) года) и 12 пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III и IV функциональный класс по NYHA, мужчин – 8 (66,7%), средний возраст пациентов $46,1 \pm 6,4$ (от 37 до 64) года). Длительность наблюдения реципиентов после ТС составила 264,5 [32; 785,3] суток. Уровень экспрессии микроРНК в плазме крови определялся методом количественной полимеразной цепной реакции. Интенсивность экспрессии микроРНК рассчитывалась по $2^{-\Delta Ct}$ методу и выражалась в относительных единицах, эквивалентных $\log_2(2^{-\Delta Ct})$, где ΔCt – рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39. Измерение концентрации ST2 и галектина-3 проводилось методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica» v.13.0, StatSoftInc. (США). Доверительная значимость различий между сравниваемыми величинами принята на уровне $p < 0,05$ с использованием двустороннего теста Манна–Уитни и корреляции Спирмена.

Результаты. Уровень экспрессии микроРНК-101, микроРНК-142, микроРНК-27, микроРНК-339 и микроРНК-424 у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и реципиентов сердца достоверно не различался у мужчин и женщин, не зависел от возраста.

В ранние сроки (медиана 24 [10; 35] суток) после трансплантации у реципиентов сердца были выявлены достоверно более низкие показатели уровня экспрессии микроРНК-101 и микроРНК-27 в сравнении с таковыми у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью ($p = 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно). Уровни экспрессии микроРНК-142, микроРНК-339 и микроРНК-424

в данных группах достоверно не различались, хотя у реципиентов имела место тенденция к их снижению.

У реципиентов сердца спустя год и более после трансплантации уровень экспрессии микроРНК-101 и микроРНК-27 был достоверно выше по сравнению с реципиентами в ранние сроки после ТС ($p = 0,008$ и $p = 0,04$ соответственно); уровни экспрессии микроРНК-142, микроРНК-339 и микроРНК-424 достоверно не различались.

При корреляционном анализе уровня экспрессии микроРНК и концентрации биомаркеров ремоделирования миокарда у реципиентов сердца была выявлена достоверная умеренная обратная связь между значениями микроРНК-142 и концентрацией галектина-3 ($r = -0,58$, $p = 0,02$). МикроРНК-142 экспрессируется Т-лимфоцитами и участвует в регуляции процессов острого клеточного отторжения. Галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство и стимулирует процессы фиброза через активацию фибробластов. Достоверной корреляционной связи между уровнем экспрессии микроРНК-101, микроРНК-142, микроРНК-27, микроРНК-339, микроРНК-424 и концентрацией ST2 установлено не было (табл.).

Таблица

Анализ корреляционной связи уровня экспрессии микроРНК в плазме крови реципиентов сердца с концентрацией биомаркеров отторжения и фиброза миокарда

МикроРНК	Галектин-3	ST2
МикроРНК-101	$r = -0,165$, $p = 0,54$	$r = -0,21$, $p = 0,64$
МикроРНК-142	$r = -0,58$, $p = 0,02$	$r = 0,36$, $p = 0,43$
МикроРНК-27	$r = -0,33$, $p = 0,18$	$r = -0,18$, $p = 0,7$
МикроРНК-339	$r = -0,05$, $p = 0,86$	$r = -0,37$, $p = 0,47$
МикроРНК-424	$r = -0,36$, $p = 0,15$	$r = 0,25$, $p = 0,59$

Заключение. Уровень экспрессии микроРНК-101 и микроРНК-27 у реципиентов сердца после трансплантации достоверно ниже, чем у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, с постепенным повышением в отдаленные сроки

Корреляционная связь между уровнем экспрессии микроРНК-142 и концентрацией галектина-3 позволяет предположить участие иммунных механизмов в процессах фиброзировании миокарда у реципиентов сердца.

Исследование профинансировано грантом Президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3 В ПЛАЗМЕ КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ, СВЯЗАН С ФИБРОЗОМ МИОКАРДА ТРАНСПЛАНТАТА

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

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

В отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов сердца возникает риск развития субклинической сердечной недостаточности вследствие совокупности патологических процессов, протекающих в трансплантате, таких как острое отторжение, артериальная гипертензия и др., приводящих к формированию соединительной ткани – фиброза миокарда. Одним из перспективных биомаркеров тяжести сердечной недостаточности и риска развития фиброза миокарда является галектин-3, однако роль его при фиброзе трансплантированного сердца изучена недостаточно.

Цель: определить диагностическую значимость галектина-3 при фиброзе миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения.

Методы. Обследованы 124 пациента с терминальной сердечной недостаточностью в возрасте от 16 лет до 71 года (48 ± 13), 106 мужчин и 18 женщин, которым с 2013-го по 2016 год в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была выполнена трансплантация сердца (ТС). Верификацию острого отторжения и фиброза миокарда трансплантата проводили на основании исследования образцов эндомикардиальных биоптатов. Концентрацию галектина-3 в плазме крови измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия) у пациентов до ТС ($n = 80$), спустя месяц ($n = 46$) и спустя 1–5 лет ($n = 110$) после ТС.

Результаты. Медиана концентраций галектина-3 в плазме крови пациентов спустя месяц после трансплантации была достоверно выше, чем у пациентов до ТС (29,21 [21,97; 37,44] нг/мл и 15,92 [11,80; 23,65] нг/мл, $p < 0,05$, соответственно). Спустя год и более после трансплантации уровень галектина-3 снизился до уровня, определяемого до трансплантации, и составил 18,71 [13,14; 25,41] нг/мл. К концу первого месяца после ТС не было выявлено достоверных различий медианы концентраций галектина-3 у пациентов, перенесших (острое клеточное, $n = 27$ и гуморальное, $n = 1$) и не перенесших ($n = 18$) эпизоды отторжения (31,56 и 27,45 нг/мл соответственно). Медианы концентрации галектина-3 у реципиентов с фиброзом миокарда ($n = 32$) и без такового также достоверно не различались (30,55 и 26,39 нг/мл соответственно, $p = 0,86$).

Спустя год и более после ТС были выявлены достоверные различия у пациентов без отторжения ($n = 32$, медиана – 15,25 нг/мл) и пациентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата ($n = 75$, медиана – 19,20 нг/мл), $p = 0,00$. В 64 биоптатах был обнаружен фиброз миокарда. Медиана концентраций галектина-3 у реципиентов с наличием фиброза миокарда была выше 20,60 [14,52; 26,29] нг/мл, чем без такового 15,36 [11,95; 22,42] нг/мл ($p < 0,05$).

При оценке диагностической значимости теста установлено, что уровень галектина-3 был выше порогового значения ($\geq 16,9$ нг/мл) у 49 реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, из

которых у 44 (90%) был диагностирован фиброз миокарда. Галектин-3 был ниже порогового значения ($\leq 16,9$ нг/мл) у 33 реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, из которых у 18 (54%) был верифицирован фиброз миокарда. У реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, при уровне, превышающем рассчитанное пороговое значение, риск развития фиброза был выше в 1,64 раза ($RR = 1,64 \pm 0,1$ [95%, ДИ 1,1–2,2], чувствительность 71%, специфичность 75%), чем у реципиентов ниже рассчитанного порогового значения.

Выводы. В отдаленные сроки после трансплантации сердца величина концентрации галектина-3 обладает диагностической значимостью в отношении фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения.

Исследование профинансировано грантом Президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

РАННИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Славинский А.А., Веревкин А.А.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Эндомиокардиальная биопсия лежит в основе морфологической диагностики отторжения трансплантированного сердца (ОТС). Микроскопический анализ биоптатов обычно производят визуально с применением только качественных критериев. Поскольку от точности диагностики формы и степени тяжести отторжения зависит успешность иммуносупрессивной терапии, необходима разработка новых количественных признаков ОТС с применением компьютерной морфометрии на основе имидж-анализа тканевых структур.

Материал для исследования – 226 эндомиокардиальных биоптатов от 56 реципиентов сердца (39 мужчин и 17 женщин, возраст от 29 лет до 61 года), проходивших лечение в НИИ–ККБ № 1 Краснодара. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для установления характера и степени тяжести отторжения, определяли экспрессию в миокарде эндотелиальных молекул клеточной адгезии CD31 стрептавидин-биотиновым методом. Липиды выявляли в замороженных срезах суданом III. Для количественной оценки результатов применяли программное обеспечение ImageJ (US National Institutes of Health) и предложенный нами расчетный критерий – коэффициент площади окрашивания (КПО) – отношение суммарной площади цветного продукта реакции к площади биоптата, выраженный в процентах. Для статистического анализа использовали программу MedCalc Statistical Software.

Экспрессия молекул клеточной адгезии CD31 характеризуется мембранной локализацией преимущественно на поверхности эндотелиальных клеток, в значительно меньшей степени – макрофагов и лимфоцитов, а также в строме миокарда. Компьютерная морфометрия показала, что при отсутствии отторжения (степень 0R) CD31-позитивная область биоптата имеет наибольшую величину, КПО = $3,49 \pm 0,12\%$. С повышением тяжести клеточного отторжения экспрессия CD31 в миокарде снижается, уменьшаясь при степени 1R в 1,3 раза, при 2R – в 1,8 раза, а при степени 3R – в 2,6 раза ($p < 0,05$). Уменьшение экспрессии CD31 при нарастании выраженности отторжения, по-видимому, отражает повреждение эндотелия, которое, тем не менее, имеет нелетальный характер и не сопровождается деструктивным васкулитом.

Область стеатоза в миокарде при отсутствии отторжения незначительна, КПО = $0,16 \pm 0,05\%$. Однако уже при легкой степени отторжения 1R величина этого показателя возрастает в 36,7 раза ($p < 0,05$), составляя КПО = $5,88 \pm 0,30\%$, и продолжает увеличиваться с повышением степени тяжести ОТС. Очаги стеатоза немногочисленны и в основном локализуются под эндокардом. Необходимо отметить, что при степени ОТС 1R стеатоз имеет наибольшую выраженность среди всех морфологических признаков повреждения миокарда.

Таким образом, степень отторжения 0R характеризуется высокими показателями экспрессии эндотелиальных молекул адгезии CD31 в миокарде при отсутствии существенных морфологических признаков ОТС. Наиболее ранние признаки начинающегося клеточного отторжения сердечного трансплантата – снижение экспрессии CD31 и появление выраженного стеатоза кардиомиоцитов.

КОМПЛЕКСНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГЛУБОКОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ ГРУДИНЫ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

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

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Глубокая раневая инфекция грудины (ГРИГ) у пациентов после выполнения кардиохирургических вмешательств, несмотря на интенсивное развитие хирургических технологий и прогресс в области антибактериальной химиотерапии, к сожалению, остается актуальной проблемой во всем мире. Частота встречаемости, по различным данным, колеблется от 1,5 до 3%. С учетом тяжелого предоперационного статуса и коморбидности реципиентов сердца, особенностей операций, а также с учетом наличия у них иммуносупрессивной терапии актуальность поиска подходов к лечению данного состояния остается высокой.

Цель сообщения: на клиническом случае продемонстрировать тактический хирургический подход к лечению ГРИГ у пациента после трансплантации сердца.

Материал наблюдения. Пациент Я., 59 лет, поступил в Центр в октябре 2019 г. с диагнозом «ишемическая кардиомиопатия, ХСН ФК III (NYHA)» с целью обследования по программе потенциального реципиента сердца с последующей постановкой в лист ожидания. 02.12.2019 пациенту была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Послеоперационный период осложнился развитием миокардиальной и острой почечной недостаточности, в связи с чем пациент получал заместительную почечную терапию программным гемодиализом. 16.12.2019 в связи с развитием гидроперикарда с компрессией правых отделов сердца было выполнено дренирование перикарда. Спустя 6 суток у пациента были выявлены признаки инфекции стеральной раны. Незамедлительно была выполнена редукция иммуносупрессивной терапии – отменен микофенолата мофетил. Далее пациенту в условиях операционной была выполнена ревизия раны, обнаружена несостоятельность швов грудины и признаки переднего медиастинита, в связи с чем провололочные швы были удалены, выполнена санация переднего средостения и наложена вакуумная медиастиностома с использованием системы вакуумной аспирации VIVANO-TEC. Работа системы продолжалась 98 суток с программными перевязками. Через указанный срок визуальное и бактериологическое состояние раны позволило осуществить пластику дефекта передней грудной стенки (ПГС) перемещенными кожно-фасциальными лоскутами с предварительным реостеосинтезом грудины. Спустя 22 дня после операции пациент был выписан из Центра в удовлетворительном состоянии с зажившей раной.

Заключение. Приведенный пример демонстрирует хороший клинический результат и эффективность хирургической тактики с использованием системы вакуумной аспирации с последующим выполнением пластики ПГС перемещенными кожно-фасциальными лоскутами даже у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации сердца.

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА

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

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

Критический дефицит донорских органов приводит к более активному взаимодействию центров трансплантации с отдаленными донорскими базами. Однако длительная транспортировка и продленная холодовая ишемия являются лимитирующими факторами для трансплантации сердца. Отсутствие единого мнения о допустимом времени холодовой ишемии и особенностях трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией определяют потребность в накоплении собственного опыта и анализа результатов.

Материалы и методы. Проанализированы данные 52 ортотопических трансплантаций сердца, выполненных в клинике Е.Н. Мешалкина в период с 2012 г. по настоящее время. Проведено сравнение непосредственных результатов трансплантации сердца с холодовой ишемией трансплантата менее 4 часов (изъятие в пределах г. Новосибирска – I группа, 26 человек) и трансплантации сердца с использованием дистанционного изъятия с холодовой ишемией более 4 часов – II группа, 26 человек. Во всех случаях длительная ишемия обусловлена длительной транспортировкой из отдаленных регионов: Красноярский край, Кемеровская область, Алтайский край.

Результаты. Медиана времени холодовой ишемии трансплантата в I группе – 173,5 [155,75–185,25] минуты (максимально – 240 минут), в группе дистанционного изъятия – 349,5 [300–397,5] минуты (максимально – 560 минут). Общая госпитальная выживаемость составила 80,8% (5 летальных случаев) в группе <240 минут и 88,5% (3 летальных случая) в группе >240 минут, однако статистически достоверной разницы между группами не выявлено ($p = 0,49$). Не выявлено разницы между группами по частоте острого отторжения, потребности в инотропной поддержке, необходимости механической поддержки сердца, частоте послеоперационной почечной недостаточности, потребности в кардиостимуляции и частоте инфекционных осложнений.

Заключение. Анализ собственных результатов трансплантации сердца с длительной ишемией выявил сопоставимость результатов трансплантации сердца в обеих группах. Это дает нам основания для продолжения практики длительной транспортировки донорских сердец и дальнейшего анализа результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Спиридонов С.В., Островский Ю.П., Валентюкевич А.В., Рачок Л.В., Манкевич Н.В., Третьяков Д.С.

РНПЦ «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Трансплантация сердца (ТС) остается золотым стандартом в лечении пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, однако ассоциирована со значительным риском послеоперационных осложнений, что обусловлено тяжестью состояния пациентов, спецификой медикаментозной терапии после трансплантации, связанной с токсическим воздействием на органы-мишени иммуносупрессивных препаратов, высоким риском развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Ввиду данных причин трансплантация сердца у пациентов с сахарным диабетом (СД) является предметом споров ряда исследователей.

Цель: оценить результаты ТС у пациентов с сахарным диабетом.

Материалы и методы. В исследование были включены 269 пациентов, которым была выполнена ортотопическая ТС по биатриальной либо бикавальной методике в период с 2009-го по 2018 год. Из 269 изученных случаев 24,6% ($n = 66$) имели до операции СД, из которых 1,5% ($n = 1$) – СД 1-го типа, 98,5% ($n = 65$) – СД 2-го типа. Группу контроля составили пациенты, у которых до операции не был выявлен СД ($n = 202$). Анализировались общая послеоперационная выживаемость в группах, а также частота послеоперационных осложнений (подключение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), инфекции, реакции острого отторжения трансплантата). Использовались следующие виды анализа: тест Манна–Уитни, χ^2 , кривые выживаемости Каплана–Майера, Log-Rank-тест.

Результаты. Группы достоверно не различались по полу реципиента, причине сердечной недостаточности, виду трансплантации (первичная/вторичная), возрасту донора, времени ишемии, EuroScore 2, однако реципиенты с СД были достоверно старше ($p = 0,040$), имели больший вес ($p = 0,039$) и индекс массы тела (ИМТ) ($p = 0,003$). Не было достоверных различий в частоте встречаемости в группах поражения брахиоцефальных сосудов и сосудов подвздошно-бедренного сегмента, острого нарушения мозгового кровообращения, однако в группе пациентов с СД достоверно чаще встречалась хроническая болезнь почек (25,7% в группе с СД, 14,3% – в группе контроля) ($p = 0,032$). Не было обнаружено значимых различий как в общей выживаемости (за 5-летний период в группе с СД – 74,0%, без СД – 77,5%, $p = 0,283$) так и в выживаемости без учета госпитальной летальности (за 5-летний период в группе с СД – 82,9%, без СД – 85,2%, $p = 0,274$). Не было выявлено достоверных различий у пациентов с СД и группой контроля в частоте встречаемости инфекционных осложнений, острого отторжения трансплантата в раннем послеоперационном периоде, летальности в первый год после операции, частоте реопераций и имплантации ЭКМО, а также в количестве дней послеоперационного периода.

Выводы. Результаты ТС у пациентов с СД в РНПЦ «Кардиология» достоверно не отличаются от результатов трансплантации у пациентов без СД. Таким образом, данной группе пациентов не должно быть отказано в трансплантации, однако они требуют более тщательного наблюдения, глюкометаболического контроля и коррективки образа жизни.

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА И НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Мельников И.Ю., Нуждин М.Д., Царьков А.В., Фокин А.А., Белосохов М.В.

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

Цель. Представить трехлетний опыт наблюдения за пациентами с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и результаты трансплантации сердца в Челябинской области.

Материалы и методы. В период с 2017 года на базе Челябинской областной клинической больницы в кардиохирургическом отделении организовано наблюдение за пациентами с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и начато формирование листа ожидания трансплантации сердца. За 3 года работы проконсультировано более 150 пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью.

Результаты. В листе ожидания трансплантации сердца в 2017 г. находилось 5 человек, в 2018 г. – 8, в 2019 г. – 10. Выбыло из листа ожидания трансплантации сердца всего 14 человек, из них умерло – 8, выполнена трансплантация сердца – 6 (из них 4 в Челябинской областной клинической больнице).

Трансплантация сердца в Челябинской областной клинической больнице была выполнена 4 пациентам: 3 пациентам с дилатационной кардиомиопатией и 1 пациенту с ишемической кардиомиопатией. Средний возраст реципиентов составил 55,5 года. Средний период наблюдения в листе ожидания трансплантации сердца до трансплантации составил 6 месяцев. Максимальный период наблюдения после первой трансплантации сердца в 2017 г. составил 31 месяц, минимальный период наблюдения после четвертой трансплантации сердца в 2020 г. – 2 месяца.

Пациентам регулярно выполняются эндомиокардиальные биопсии в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Максимальная степень острого клеточного отторжения составила 3R/3B (по классификации Стенфордского центра). Отторжение было успешно купировано пульс-терапией метилпреднизолоном.

На данный момент в лист ожидания трансплантации сердца включено 11 пациентов (с ишемической кардиомиопатией – 5, с дилатационной кардиомиопатией – 6 человек). Средний возраст пациентов – 55 лет. Среднее время пребывания в листе ожидания составляет 10 месяцев. Под динамическим наблюдением в регистре хронической сердечной недостаточности находится 70 пациентов с недостаточными критериями или с противопоказаниями к трансплантации сердца.

Выводы. В Челябинской области на базе Челябинской областной клинической больницы существует программа наблюдения и оказания помощи пациентам с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Проведено 4 успешные операции трансплантации сердца. Пациенты находятся под наблюдением специалистов согласно национальным рекомендациям по трансплантации сердца.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА ПРИ ТРАНСМИССИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА ОТ ДОНОРА К РЕЦИПИЕНТУ

Саховский С.А., Кальченко Е.А., Миронков Б.Л.

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

Проблема дефицита донорских органов частично может решаться путем расширения критериев отбора доноров. Следствием этого является увеличение риска трансмиссии атеросклеротического поражения коронарных артерий от донора к реципиенту. Согласно современным публикациям, эндоваскулярная коррекция является предпочтительным методом лечения. Актуальным вопросом остается оценка гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий у реципиентов, выявляемых на первой коронароангиографии в раннем послеоперационном периоде. В силу тяжести состояния больного применение неинвазивных методов верификации ишемии миокарда резко ограничено, что позволяет рассматривать эндоваскулярные технологии физиологической оценки значимости стенозов (FFR, iFR) как метод выбора.

Цель: оценка возможности использования измерения моментального резерва кровотока (мРК) для физиологической оценки значимости стенотического поражения коронарных артерий пересаженного сердца при трансмиссии атеросклероза от донора к реципиенту.

Материалы и методы. Пациенту мужского пола в возрасте 60 лет на 10-е сутки после операции ортотопической трансплантации сердца выполнена коронароангиография и эндомиокардиальная биопсия. По данным КАГ выявлено многососудистое поражение (Ствол ЛКА: стенотического поражения не выявлено; ПМЖВ: стеноз 80% с переходом на устье крупной ДВ, окклюзия в средней трети; ОВ: стеноз 75% в проксимальной трети, протяженный стеноз 80% в средней трети ОВ; ПКА: диффузно изменена на всем протяжении с неровными контурами и стенозами до 50%). Выполнено измерение мРК ДВ, которое составило 0,78. Далее выполнена баллонная вазодилатация с установкой стента в ОВ (1 стент) и ПМЖВ с переходом на устье ДВ (1 стент). Однако после имплантации стента в ПМЖВ и ДВ определялся ангиографически пограничный протяженный стеноз в проксимальном сегменте ПМЖВ. Выполнено повторное измерение мРК, которое составило 0,8. На основании данного показателя имплантирован еще один стент. При контрольном измерении мРК составил 0,93.

Результат. Пациент выписан на 20-е сутки с удовлетворительной функцией сердечного трансплантата.

Заключение. Определение моментального резерва кровотока для оценки физиологической значимости поражения коронарных артерий у реципиентов сердца с трансмиссивным атеросклерозом является наиболее доступным и безопасным (так как не требует индукции гиперемии) методом, позволяющим верифицировать степень стенозирования коронарной артерии и принять решение о необходимости имплантации стента.

РАСШИРЕНИЕ ГРАНИЦ СЕЛЕКЦИИ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Минина М.Г., Тенчурина Э.А.

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
Московский координационный центр органного донорства, Москва

В последнее десятилетие изменения в области донорства органов и трансплантации в городе Москве распространились не только на количественный рост эффективных доноров, но и на принципиально новые для российской медицинской практики медико-эпидемиологические характеристики донорского пула, с учетом которых кардинальному пересмотру стали подвергаться критерии селекции доноров.

Цель исследования – выполнить анализ медико-эпидемиологических характеристик пула эффективных доноров сердца и оценить их влияние на селекцию сердечного трансплантата.

Материалы и методы. В исследовании использованы клинические данные 650 доноров со смертью головного мозга, у которых были выполнены эксплантации органов в период с 1 января 2012 года по 31 декабря 2017 года. Все исследуемые доноры были разделены на две основные группы. В первую группу были включены доноры в количестве 452 (69,5%) человек, у которых выполнялась эксплантация сердца изолированно либо в формате мультиорганного изъятия. Вторую группу составили 198 (29,3%) доноров, у которых выполнялись изъятия органов в различном формате, при этом эксплантация сердца не производилась.

Результаты. Среди эффективных доноров сердца отмечается динамика увеличения среднего возраста с 38,4 года до 47 лет, преобладание удельного веса доноров с острым нарушением мозгового кровообращения, 38,2% (2012) vs 83,2% (2017), и соответственно ростом частоты встречаемости среди донорского пула таких коморбидных заболеваний, как гипертоническая болезнь (ГБ) и сахарный диабет (СД).

Заключение. Результаты, представленные в исследовании, свидетельствуют о растущей практике работы с донорами, имеющими расширенные критерии, и наиболее эффективно данная практика развивается в области трансплантации сердца относительно трансплантации других экстренальных органов. Несомненно, исследуемый опыт уникален и актуален не только для РФ, но и для мировой трансплантологии, поскольку позволяет в приемлемые сроки оказывать жизненно необходимую помощь пациентам с терминальной сердечной недостаточностью.

3.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Готье С.В.^{1, 2}, Пашков И.В.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Олешкевич Д.О.¹,
Латыпов Р.А.¹, Шигаев Е.Ф.¹, Сухорукова А.Г.¹, Беков М.Т.¹, Красовский С.А.³

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Введение. Муковисцидоз (МВ) является основным показанием к трансплантации легких у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет и занимает 3-ю позицию среди показаний у взрослых пациентов. Медиана выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию легких по поводу муковисцидоза, характеризуется лучшими показателями при соблюдении критериев отбора в сравнении с другими нозологиями и составляет более 11 лет. Особенности течения основного заболевания, мультиорганное поражение, низкий нутритивный статус и инфекционный компонент заболевания предъявляют высокие требования к периоперационному ведению и послеоперационной терапии.

Цель исследования: представить результаты трансплантации легких пациентам с муковисцидозом.

Материалы и методы. С сентября 2014 г. по май 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» выполнено 26 трансплантаций легких от посмертного донора реципиентам с терминальным поражением легких, ассоциированных с муковисцидозом, что составило 36% от общего количества оперированных больных. Распределение по полу: пациенты женского пола – 11, пациенты мужского пола – 15; из них 4 пациента детского возраста от 10 до 16 лет. Средний возраст реципиента составил $25 \pm 6,8$ года. Рассмотренная группа больных в силу особенностей течения основного заболевания характеризовалась нарушением нутритивного статуса. В среднем индекс массы тела составил $17,4 \pm 2$ кг/м². Во всех случаях имело место хроническое инфицирование дыхательных путей поли- и панрезистентной грамотрицательной флорой. У 9 пациентов имело место хроническое инфицирование *B. ceracia complex*. В среднем через $7,2 \pm 6$ месяцев после включения в лист ожидания пациентам была выполнена двусторонняя трансплантация легких от посмертного донора. В 18 случаях (69%) трансплантация легких проведена в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации.

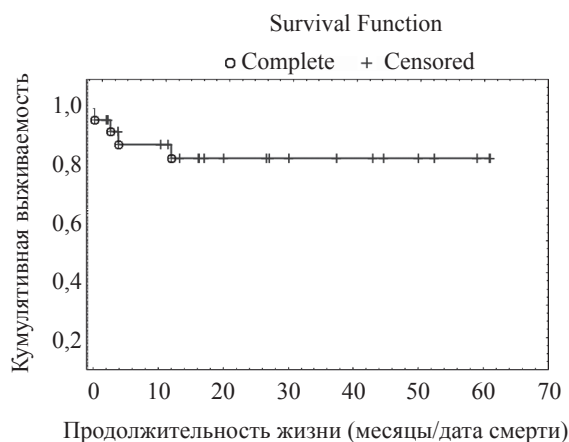


Рис. Кумулятивная выживаемость реципиентов донорских легких при трансплантации по поводу муковисцидоза

Результаты. По состоянию на июнь 2020 года под наблюдением находится 22 реципиента донорских легких, оперированных по поводу МВ. Регулярный амбулаторный контроль демонстрирует удовлетворительные функциональные, лабораторные и клинико-инструментальные показатели.

Три случая летальности представлены одним наблюдением осложненного течения раннего послеоперационного периода, двумя случаями инфекционных осложнений в сроки до 3 месяцев после трансплантации у пациентов с хроническим инфицированием *B. ceracia complex*. Один пациент через год после трансплантации прекратил наблюдение в НМИЦ ТИО.

Заключение. Трансплантация легких является эффективным радикальным способом хирургического лечения терминальной дыхательной недостаточности у пациентов с муковисцидозом.

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ БРОНХОСКОПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНЫХ СТЕНОЗОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКИХ ЛЕГКИХ

*Беков М.Т., Паишков И.В., Олешкевич Д.О., Латыпов Р.А.,
Шигаев Е.Ф., Сухорукова А.Г.*

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

Введение. Бронхиальные осложнения после трансплантации легких развиваются в 2–18% случаев в разные сроки после трансплантации легких [JHLT, 2018]. Наиболее распространенной формой осложнений в отдаленные сроки после трансплантации легких являются бронхиальные стенозы, наблюдающиеся у 13–16% реципиентов [Shofer S.L. et al., 2013]. В зависимости от локализации развитие бронхиальных стенозов приводит к нарушению функции внешнего дыхания за счет редукции дыхательного объема трансплантатов, что ведет к развитию дыхательной недостаточности, снижающей качество жизни, в тяжелых случаях приводя к развитию жизнеугрожающих состояний.

Цель исследования: демонстрация подходов и собственного опыта эффективного лечения бронхиальных стенозов методами интервенционной бронхологии у реципиентов донорских легких в отдаленные сроки после трансплантации.

Материалы и методы. С 2018-го по 2020 г. у 8 реципиентов легких из наблюдаемых в НМИЦ ТИО, в сроки от 2 до 18 месяцев после трансплантации были диагностированы стенозы бронхов разной локализации. В клинической картине преобладали симптомы дыхательной недостаточности, снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) в среднем на 20% от исходного. В 1 наблюдении стеноз промежуточного бронха сопровождался развитием обтурационной пневмонии. В 2 случаях бронхиальные стенозы протекали бессимптомно и являлись случайной находкой во время бронхоскопии и компьютерной томографии. Лечебная тактика основывалась на методах интервенционной бронхологии и различалась по уровню инвазивности в зависимости от локализации, степени стеноза и развития рестеноза после проведенного лечения.

Результаты. Во всех выявленных случаях на первом этапе лечения предпринимались повторные (не меньше 2) баллонные бронхопластики (ББ). В 4 наблюдениях в сроки от 3 до 9 месяцев (в среднем 6 мес.) потребовалось проведение эндобронхиального стентирования в сочетании с использованием методов эндобронхиальной электро- и криохирургии. Выбор стента определялся индивидуальными особенностями и осуществлялся на основании эндоскопической оценки и компьютерной томографии с 3D-реконструкцией дыхательных путей. Продолжительность имплантации бронхиальных стентов составила от 3 до 9 месяцев, в среднем 6 месяцев. Осложнений и неблагоприятных исходов, связанных с проводимым лечением, не было.

Вывод. Используемые в клинической практике ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» методы интервенционной бронхологии позволяют эффективно решать задачи в лечении бронхиальных стенозов после трансплантации легких.

КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА ИСЧЕЗАЮЩЕГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО БРОНХА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ *B. CERASIA COMPLEX*

Пашков И.В.¹, Беков М.Т.¹, Цирульников О.М.^{1, 2}, Олешкевич Д.О.¹, Латыпов Р.А.¹, Шигаев Е.Ф.¹, Сухорукова А.Г.¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Синдром исчезающего промежуточного бронха (СИПБ) – разновидность периферического бронхиального стеноза, развивающегося с частотой 2–5% в сроки от 4 до 6 месяцев после трансплантации легких. Факторы риска идентичны другим локализациям стенозов: телескопический бронхиальный анастомоз, тяжелый язвенно-некротический анастомозит, инфицирование дыхательных путей легочного трансплантата. Клиническая картина сопровождается явлениями дыхательной недостаточности, значительно снижающей качество жизни реципиента, и развитием обструктивной пневмонии. Продолжительность жизни реципиентов легких после установленного диагноза СИПБ в среднем составляет 25 месяцев [Shah S.S. et al., 2006].

Цель: представить редкое клиническое наблюдение – длительную этапную коррекцию СИПБ у реципиента донорских легких в условиях персистирующей хронической инфекции *Burcholderia cerascia complex*.

Клиническое наблюдение. Пациентка Н., 1988 г. р., с диагнозом «муковисцидоз (F508del/F508del/3272-16T>A), смешанная форма, тяжелое течение; хронический гнойно-обструктивный бронхит; диффузные бронхоэктазы; диффузный пневмосклероз; дыхательная недостаточность 3-й степени; полипозный риносинусит с полипами носа 2-й степени» наблюдается в НМИЦ ТИО с сентября 2017 г. Из анамнеза известно, что диагноз установлен в возрасте 14 лет, в 21 год диагностировано хроническое инфицирование дыхательных путей *Burcholderia cerascia complex*. В связи с исчерпанием резервов антибактериальной терапии, прогрессирующим ухудшением состояния в виде нарастания явлений дыхательной недостаточности пациентка была включена в лист ожидания трансплантации легких от посмертного донора. Период ожидания составил 12 месяцев. 02.10.2018 выполнена двусторонняя последовательная трансплантация легких от посмертного донора. Течение раннего послеоперационного периода без значимых клинических событий. Выписана в удовлетворительном состоянии на 28-е сутки после операции. В декабре 2018 г. госпитализирована повторно с клинико-рентгенологической картиной средне- и нижнедолевой пневмонии. На КТ легких и при диагностической бронхоскопии выявлен стеноз промежуточного бронха. При микробиологическом исследовании БАЛ высеяна панрезистентная *B. cerascia complex* – 10⁶. Проведено эндоскопическое бужирование стеноза (баллон Endo-flex, инсуффляция 6 атмосфер, экспозиция 2 минуты). На фоне проводимой комплексной антибактериальной терапии достигнут эффект в виде разрешения инфильтративных изменений и нормализации уровня маркеров воспаления. Через 2 месяца после баллонной бронхопластики у больной развился рестеноз промежуточного бронха. Состояние осложнялось обтурационной пневмонией в области средней и нижней доли правого легочного трансплантата. Несмотря на серию (n-6) балонных бужирований, достигнуть устойчивого эффекта в условиях персистирующего инфекционного процесса не удалось, в связи с чем было предпринято стентирование промежуточного бронха непокрытым нитиновым стентом. Выбор непокрытого стента обусловлен возможностью сохранения мукоцилиарного клиренса в условиях инфицирования. Продолжительность пребывания стента составила 6 недель. Через 1 месяц после удаления

непокрытого стента развился повторный стеноз промежуточного бронха. Повторное стентирование покрытым нитиноловым стентом диаметром (Boston Scientific WallFlex – 8 мм) позволило добиться устойчивого клинического эффекта продолжительностью 6 месяцев. При контрольной бронхоскопии диагностирован рестеноз на уровне проксимального края бронхиального стента, что потребовало его удаления и повторного рестентирования промежуточного бронха (Boston Scientific WallFlex – 10 мм). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка регулярно наблюдается, дыхательной недостаточности не испытывает. Продолжительность пребывания стента в промежуточном бронхе после повторного рестентирования составляет 4 месяца. Общая продолжительность имплантации бронхиальных стентов составила 14 месяцев.

Заключение. Синдром исчезающего промежуточного бронха – жизнеугрожающее состояние. Использование методик интервенционной бронхологии, регулярный эндоскопический контроль в совокупности с контролем над инфекционным процессом – основные условия профилактики тяжелых осложнений, сохранения качества жизни и выживания реципиентов донорских легких с синдромом исчезающего промежуточного бронха.

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ микроРНК С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ

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

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Трансплантация легких (ТЛ) как радикальный метод лечения терминальных стадий заболеваний дыхательной системы сопряжена с высоким риском посттрансплантационных осложнений, в первую очередь отторжения трансплантата. Очевидная необходимость поиска малоинвазивных методов диагностики осложнений при трансплантации легких стимулирует активные исследования в области клинически значимых биомаркеров. Показано, что данные об изменении уровня экспрессии отдельных видов микроРНК у реципиентов солидных органов могут быть полезны для ранней диагностики и контроля развития посттрансплантационных осложнений, однако данные о роли микроРНК при трансплантации легких крайне ограничены.

Цель: оценить уровень экспрессии микроРНК и ее связь с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с терминальной стадией заболеваний дыхательной системы и реципиентов трансплантированных легких.

Материалы и методы. В исследование включены 57 реципиентов легких в ранние (менее года) и отдаленные (год и более) сроки после ТЛ в возрасте от 10 до 74 лет (в среднем 35 ± 15), среди которых 34 (59,6%) пациента мужского пола. Также включены 29 пациентов с терминальной стадией заболеваний легких различной этиологии от 4 до 74 лет (34 ± 16), 15 (51,7%) из них – мужчины. Методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) определялись значения экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) в плазме крови. Осуществлялся анализ корреляционных связей уровней экспрессии микроРНК с основными показателями спирометрии, такими как объем форсированного выдоха в 1 секунду (ОФВ1, % от должного значения), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, % от ожидаемого) и индекс Тиффно (%), отражающими состояние функции внешнего дыхания. Результаты корреляционного анализа выражены в значениях корреляции Спирмена (r) и уровнем (p), принимаемым в качестве значимого при $p < 0,05$.

Результаты. У потенциальных реципиентов легких средние значения показателей функции внешнего дыхания, представленные медианой и интерквартильным размахом, были достоверно ниже, чем у здоровых лиц, и составляли: ОФВ1 – 33,0% [16,75; 59,75], ФЖЕЛ – 34,5% [22,00; 66,25], что отражает наличие нарушений бронхиальной проходимости и развитие тяжелых обструктивных процессов. Установлена обратная корреляционная связь ($r = -0,66$; $p = 0,002$) величины экспрессии miR-142 и показателей ОФВ1 у пациентов, страдающих хронической дыхательной недостаточностью, ожидающих трансплантацию легких; связи других исследуемых микроРНК (miR-27, miR-101, miR-339 и miR-424) с ОФВ1 до ТЛ не выявлено. Также у потенциальных реципиентов отмечается умеренная обратная связь ($r = -0,61$; $p = 0,028$) экспрессии miR-142 с величиной индекса Тиффно.

У реципиентов донорских легких не выявлено значимой связи экспрессии miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 с ОФВ1 и ФЖЕЛ как в ранние, так и в отдаленные сроки после ТЛ. Однако в отдаленном посттрансплантационном периоде установлена прямая связь уровня экспрессии miR-142 ($r = 0,612$; $p = 0,035$) с величиной индекса Тиффно, величина которого более 85%

свидетельствует о рестриктивных нарушениях дыхательных путей. Корреляция индекса Тиффно с величиной экспрессии остальных микроРНК отсутствовала.

Таблица

Показатели корреляции Спирмена (r) и значимости (p) связи экспрессии микроРНК с параметрами функции внешнего дыхания

МикроРНК	Период	ОФВ1	ФЖЕЛ	Индекс Тиффно
miR-27	До ТЛ	$r = -0,026; p = 0,929$	$r = 0,051; p = 0,864$	$r = 0,152; p = 0,604$
	Ранний	$r = 0,358; p = 0,310$	$r = 0,438; p = 0,206$	$r = -0,176; p = 0,626$
	Отдаленный	$r = 0,272; p = 0,246$	$r = 0,235; p = 0,318$	$r = 0,154; p = 0,518$
miR-101	До ТЛ	$r = -0,082; p = 0,789$	$r = -0,110; p = 0,721$	$r = -0,025; p = 0,936$
	Ранний	$r = 0,405; p = 0,320$	$r = 0,180; p = 0,670$	$r = 0,263; p = 0,528$
	Отдаленный	$r = 0,112; p = 0,638$	$r = -0,053; p = 0,826$	$r = 0,434; p = 0,056$
miR-142	До ТЛ	$r = -0,66; p = 0,002$	$r = -0,505; p = 0,078$	$r = -0,61; p = 0,028$
	Ранний	$r = 0,667; p = 0,071$	$r = 0,667; p = 0,071$	$r = 0,012; p = 0,978$
	Отдаленный	$r = 0,175; p = 0,587$	$r = 0,105; p = 0,746$	$r = 0,612; p = 0,035$
miR-339	До ТЛ	$r = 0,028; p = 0,929$	$r = 0,330; p = 0,271$	$r = -0,300; p = 0,320$
	Ранний	$r = 0,333; p = 0,420$	$r = 0,476; p = 0,233$	$r = -0,156; p = 0,713$
	Отдаленный	$r = 0,363; p = 0,139$	$r = 0,281; p = 0,259$	$r = -0,229; p = 0,361$
miR-424	До ТЛ	$r = -0,042; p = 0,897$	$r = 0,126; p = 0,697$	$r = -0,105; p = 0,745$
	Ранний	$r = 0,200; p = 0,606$	$r = -0,008; p = 0,983$	$r = 0,410; p = 0,273$
	Отдаленный	$r = -0,164; p = 0,476$	$r = -0,189; p = 0,412$	$r = 0,319; p = 0,159$

Заключение. Согласно полученным результатам, повышение уровня экспрессии miR-142 сопряжено со снижением показателей функции внешнего дыхания у пациентов, ожидающих трансплантацию легких. Корреляция уровня экспрессии miR-142 с величиной индекса Тиффно у реципиентов легких в отдаленном посттрансплантационном периоде позволяет предполагать участие этой регуляторной молекулы в развитии нарушений альвеолярного звена бронхолегочной системы после трансплантации и наличие возможной диагностической значимости miR-142 у реципиентов легких.

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ микроРНК С КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ДАННЫМИ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Шарапченко С.О.¹, Цирульников О.М.^{1, 2}, Пашиков И.В.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Великий Д.А.¹, Шигаев Е.Ф.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Последние исследования сигнальных молекул микроРНК характеризуют их в качестве перспективных биомаркеров, играющих непосредственную регуляторную роль во многих патологических процессах организма, однако ввиду немногочисленности исследований существует необходимость дальнейшего изучения вовлеченности данной группы молекул в биологические процессы у реципиентов донорских легких.

Цель: анализ корреляционных связей экспрессии молекул микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) с клинико-демографическими данными и лабораторными показателями крови пациентов, страдающих хронической дыхательной недостаточностью, и у реципиентов легких.

Материалы и методы. В исследование включено 29 потенциальных реципиентов легких с хронической дыхательной недостаточностью от 4 до 74 (34 ± 16) лет и 57 реципиентов легких, средний возраст которых составил 37 ± 14 (от 14 до 74) лет. В качестве материала для исследования использована плазма крови, взятая до ТЛ, в ранний (первые полгода) и отдаленный (год и более) периоды после операции. Уровни экспрессии микроРНК в плазме крови определялись методом количественной полимеразной цепной реакции. Анализировали данные клинического обследования, биохимического и общего анализа крови, а также содержание такролимуса и эверолимуса в крови реципиентов.

Результаты. При исследовании клинико-демографических данных не выявлено гендерных различий в уровне экспрессии исследуемых микроРНК, но установлена обратная связь уровня экспрессии miR-339 с возрастом потенциальных реципиентов легких ($r = -0,46$; $p = 0,04$). Также выявлена обратная зависимость экспрессии miR-27 от ИМТ до трансплантации ($r = -0,44$; $p = 0,02$) и в отдаленные сроки после ТЛ ($r = -0,32$; $p = 0,04$).

У потенциальных реципиентов легких установлена прямая корреляция уровня экспрессии miR-27 с содержанием в крови лейкоцитов ($r = 0,50$; $p = 0,04$) и обратная – с концентрацией креатинина ($r = -0,64$; $p = 0,002$). Уровень экспрессии miR-142 прямо коррелировал с концентрацией тромбоцитов ($r = 0,61$; $p = 0,004$); выявлена обратная корреляция miR-142 с уровнем мочевины ($r = -0,63$; $p = 0,003$) и общего билирубина ($r = -0,53$; $p = 0,02$).

В отдаленном посттрансплантационном периоде отмечается прямая зависимость между содержанием лейкоцитов и экспрессией miR-27 ($r = 0,63$; $p = 0,0002$), miR-142 ($r = 0,44$; $p = 0,04$) и miR-424 ($r = 0,56$; $p = 0,001$). Уровень тромбоцитов прямо коррелировал с показателями экспрессии miR-27 ($r = 0,40$; $p = 0,03$) и miR-142 ($r = 0,51$; $p = 0,02$); прямой характер носила корреляция концентрации гемоглобина и miR-101 ($r = 0,37$; $p = 0,04$). В отдаленные сроки после ТЛ имела место умеренная обратная связь активности аланинаминотрансферазы с miR-27 ($r = -0,44$; $p = 0,01$), а также аспартатаминотрансферазы с miR-27 ($r = -0,41$; $p = 0,02$) и miR-142 ($r = -0,43$; $p = 0,04$).

Анализ показал отсутствие корреляций содержания общего белка, альбумина, активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы с величиной экспрессии микроРНК на протяжении всего периода наблюдения пациентов.

Показатели экспрессии каждой из пяти исследованных микроРНК не зависели от концентрации такролимуса и эверолимуса в крови реципиентов легких как в ранние, так и в отдаленные сроки.

Заключение. Корреляционный анализ величины экспрессии пяти исследованных микроРНК показал наличие связи четырех из них (miR-27, miR-101, miR-142 и miR-424) с клиническими и лабораторными показателями у больных с хронической дыхательной недостаточностью и у реципиентов легких.

Выявленные корреляции экспрессии miR-27 с ИМТ, miR-27 и miR-142 с величиной клинически значимых лабораторных параметров позволяют рассматривать их в качестве потенциально перспективных биомаркеров для изучения механизмов регуляции нарушений гомеостаза у пациентов с заболеваниями органов дыхания и реципиентов трансплантированных легких, а также в качестве возможных диагностических маркеров посттрансплантационных осложнений.

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА ГАЛЕКТИНА-3 И КОСТИМУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ sCD40L У ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭКСПРЕССИИ микроРНК

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

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Одним из важнейших направлений исследований в области трансплантологии является изучение механизмов регуляции взаимоотношений «трансплантат–реципиент», а также поиск новых биомаркеров, потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений. К числу биомаркеров, участвующих в развитии послеоперационных осложнений, относятся галектин-3 (биомаркер фиброза) и растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L), фактор костимуляции лимфоцитов.

Цель: корреляционный анализ показателей экспрессии молекул микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) с концентрацией sCD40L и галектина-3 в крови пациентов до и после трансплантации легких (ТЛ).

Материалы и методы. В исследование вошли данные о концентрации sCD40L и галектина-3, а также уровне экспрессии микроРНК miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 в плазме крови 86 пациентов в возрасте от 4 до 74 (35 ± 15) лет. У пациентов до трансплантации ($n = 29$) образцы плазмы крови были взяты однократно, у реципиентов легких ($n = 57$) – от одного до двух раз в зависимости от отдаленности сроков выполнения трансплантации (в ранний период, составляющий первые полгода, и в отдаленный – спустя год и более). Методом полимеразной цепной реакции в образцах исследовались уровни экспрессии микроРНК, методом иммуноферментного анализа – концентрации sCD40L и галектина-3.

Результаты. Медиана концентраций галектина-3 у пациентов, ожидающих ТЛ, составила 4,54 [1,29; 23,77] нг/мл и положительно коррелировала только со значениями экспрессии miR-27 ($r = 0,53$; $p = 0,03$), тогда как связи с экспрессией остальных микроРНК не установлено ($p > 0,05$). Средний уровень содержания sCD40L составил 2,62 [1,25; 4,18] нг/мл; связь экспрессии всех пяти микроРНК с концентрацией sCD40L отсутствовала.

В первые полгода после ТЛ уровень галектина-3 в крови реципиентов составил 8,31 [1,97; 20,29] нг/мл, спустя год и более – 4,92 [2,51; 15,91] нг/мл. У реципиентов легких вне зависимости от отдаленности сроков трансплантации значимой связи галектина-3 не установлено ни с одной из исследуемых микроРНК. На ранних сроках после ТЛ также не было установлено связи уровня экспрессии miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 с концентрацией sCD40L, значение медианы которой на ранних сроках после ТЛ составило 1,68 [1,03; 3,39] нг/мл.

Средняя концентрация sCD40L в отдаленном посттрансплантационном периоде у реципиентов донорских легких составила 2,56 [1,44; 3,65] нг/мл, и выявлена умеренная прямая связь ее величины со значениями экспрессии miR-27 ($r = 0,52$; $p = 0,02$) и miR-142 ($r = 0,53$; $p = 0,02$).

Заключение. Корреляция показателей экспрессии miR-27 с концентрацией галектина-3, биомаркера фиброза, на дотрансплантационном этапе позволяет сделать предположение о вовлеченности

данной сигнальной молекулы в механизмы фиброгенеза. Прямая взаимосвязь экспрессии miR-27 и miR-142 с концентрацией в крови sCD40L, роль которого при трансплантации солидных органов опосредована через костимуляцию Т-лимфоцитов, свидетельствует, с одной стороны, о возможном их участии в регуляции функционирования легочного трансплантата, с другой – служит основанием для разработки диагностических подходов.

Исследование профинансировано грантом Президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

СЛУЧАЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МИТРАЛЬНОГО И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННЫМ АЛЛОГРАФТОМ У БОЛЬНОЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Яблонский П.П.^{1, 2}, Ius Fabio¹, Tudorache Igor¹, Haverich Axel¹, Cebotari Serghei¹

¹ НТТГ, Hannover Medical School, Hannover, Germany

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Результаты кардиохирургических операций у пациентов после трансплантации легких, согласно опубликованным результатам, существенно хуже, чем в среднем по популяции. При этом выбор клапанного заменителя у таких больных также является нетривиальной задачей.

Вниманию представляется случай успешного хирургического лечения сочетанного клапанного порока у 29-летней больной, перенесшей в мае 2018 года трансплантацию легких по поводу капиллярного гемангиоматоза, осложненного высокой легочной гипертензией и декомпенсацией правожелудочковой недостаточности (ЭКМО в течение 8 дней до пересадки). Дооперационная эхокардиография показала отсутствие значимой патологии клапанного аппарата за исключением недостаточности трикуспидального клапана на фоне высокой легочной гипертензии. Через два года после успешной трансплантации, на фоне нарастания одышки после исключения отторжения была выполнена эхокардиография, показавшая митральную недостаточность III степени типа Carpentier IIIa и аортальную недостаточность II степени на фоне укорочения створок, КДР ЛЖ 55 мм на фоне ФВ 50%.

Во время операции были обнаружены укороченные, не кальцинированные створки аортального и митрального клапанов без значимой патологии хорд последнего. Больной была выполнена аугментация передней створки митрального клапана заплатой из аутоперикарда с аннулопластикой (опорное кольцо 26 мм), а также протезирование корня аорты децеллюляризированным гомографтом (диаметр фиброзного кольца 21 мм). Параметры операции: общее время операции 312 мин, время ИК 225 мин, время пережатия аорты 162 мин, гипотермия 32 °С. Больная экстубирована через 5,5 часа после поступления в отделение реанимации, переведена в обычную палату на 1-й день после операции и выписана на 11-й. Периоперационно иммуносупрессия осуществлялась микроинфузионным введением гидрокортизона, 200 мг/24 ч, с переводом на пероральный режим на 1-е сутки: такролимус (целевая С0 8–12 нг/дл), микофенолата мофетил (1500 мг в сутки) и преднизолон (10 мг в сутки).

Эхокардиография перед выпиской и через 3 месяца показала удовлетворительный результат операции: ФВ ЛЖ 60% при КДР ЛЖ 43 мм, площадь открытия аортального клапана – 2 см², митрального – 3 см². Функция дыхания показала идентичные дооперационным результаты: FEV₁ 1,23 L (41%), VC_{max} 1,81 (52%), FEV₁/VC_{max} 68% (81%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕГОЧНЫХ ДЕВИТАЛИЗИРОВАННЫХ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ТРАНСПЛАНТАТОВ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ВЫВОДНОГО ОТДЕЛА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ОПЕРАЦИИ РОССА

Муратов Р.М., Федосейкина М.И., Титов Д.А., Бабенко С.И., Соболева Н.Н., Хугаев Г.А., Терехов М.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Операция Росса – это замена пораженного аортального клапана собственным легочным клапаном, а на место легочного клапана имплантируют легочный аллографт. Доказано, что наилучшие результаты получены на группе больных у которых использован легочный девитализированный/децеллюляризованный аллографт для реконструкции выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) при операции Росса.

Цель исследования: анализ отдаленных результатов имплантации легочных девитализированных аллографтов в позиции легочной артерии у пациентов при операции Росса.

Материал и методы. В отделении НХ ППС ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ с 2001-го по 2018 г. выполнено 78 операций Росса. В 19 случаях для реконструкции ВОПЖ использован криосохраненный легочный аллографт, в 5 – ксенографт, в 54 – девитализированный легочный аллографт. Выделена группа пациентов с девитализированным легочным аллографтом в позиции ВОПЖ. В данной группе 34 женщины (63%) и 20 мужчин (37%). Средний возраст пациентов составил 25,7 года. Этиология порока АК: врожденный двустворчатый АК у 47 пациентов, активный инфекционный эндокардит (ИЭ) АК у 13 пациентов, неактивный ИЭ – у 6. У 6 пациентов операция носила повторный характер. Диаметр имплантированных легочных девитализированных аллографтов в среднем составил 24,6 (20–28) мм.

Результаты. На госпитальном этапе умер 1 пациент. В отдаленные сроки наблюдения до 16 лет обследовано 45 (84%) пациентов. Отдаленная летальность составила 2 пациента. Выполнено 2 реоперации по причине позднего протезного эндокардита легочных аллографтов через 18,5 мес. и через 7 лет п/о. Выполнена 1 реоперация по причине недостаточности неоаортального клапана. Свобода от реоперации по причине структурной дегенерации аллографта составила 100%. Пиковый и средний градиент на легочном аллографте в отдаленные сроки после операции составил $12,9 \pm 3,2$ и $6,9 \pm 2,1$ мм рт. ст. соответственно. Регургитация на легочном аллографте 2-й степени отмечена у 5 пациентов, регургитация 1-й степени – у 18. Диаметр аллографта на уровне ФК составил 21,3 (16–25) мм, на уровне дистального анастомоза – 23,1 (18–30) мм.

Выводы. Операция Росса обеспечивает хорошие результаты выживаемости, высокое качество жизни пациентов. Девитализированный легочный аллографт в позиции ВОПЖ имеет отличные показатели гемодинамики и низкую степень дегенерации.

4.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ОТ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРА ПРИ ТРОМБОЗЕ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

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

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Тромбоз воротной вены (ТВВ) является часто встречающимся осложнением цирроза печени. При постепенном его развитии происходит перераспределение портального кровотока со снижением притока крови к печени, что способствует прогрессированию тромбоза. Наличие портального тромбоза также способствует прогрессированию портальной гипертензии и обуславливает необходимость трансплантации печени. Существующая классификация (Yerdell) основана на распространенности тромбоза портальной системы (4 стадии). При этом 1–2-я стадии соответствуют локальному тромбозу, 3–4-я – распространенному. Распространенный ТВВ длительное время считался относительным противопоказанием к трансплантации печени ввиду проблематичности восстановления афферентного кровотока. Однако в связи с развитием техники сосудистой хирургии для таких пациентов появилась возможность оперативного лечения.

Цель: ретроспективный анализ трансплантации трупной печени при ТВВ различной стадии.

Материалы и методы. За период с сентября 2016 г. по май 2020 г. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 32 трансплантации печени при наличии ТВВ у реципиента. Из них у 18 пациентов определялся ТВВ 1–2-й стадии, у 8 пациентов – 3-й стадии, у 6 реципиентов – 4-й стадии. Для восстановления афферентного кровотока у пациентов с локальным тромбозом была использована тромбинтимэктомия – 20 случаев, в 8 случаях (при ТВВ 3-й стадии, ТВВ 4-й стадии с частичной реканализацией) использована эверсионная методика с удалением тромба до уровня слияния верхней брыжеечной и селезеночной вен. В четырех случаях при наличии ТВВ 4-й стадии выполнялось наложение обходных анастомозов. У 2 пациентов использованы графты – 1 (НПВ донора) для создания мезентерико-портального анастомоза; 1 (синтетический протез Gore-Tex) для выполнения ренопортальной транспозиции. В 2 случаях при ТВВ 4-й стадии для восстановления портального кровотока наложен анастомоз между донорской воротной веной и варикозно измененной левой желудочной веной. При сравнении с контрольной группой (n = 130) статистически достоверных различий в показателях госпитальной летальности, продолжительности срока госпитализации, частоты послеоперационных осложнений не выявлено.

Выводы. Тромбоз воротной вены, в том числе распространенный тромбоз (3–4-й стадии по Yerdell), не является противопоказанием к выполнению трансплантации печени. При большом объеме выполняемых трансплантаций печени в клинике наличие ТВВ не влияет на результаты трансплантации.

АЛЬБУМИНОВЫЙ ДИАЛИЗ КАК МОСТ К УСПЕШНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Строков А.Г., Поз Я.Л., Монахов А.Р., Мещеряков С.В.

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

Введение. У пациентов с циррозом печени и выраженной печеночной недостаточностью трансплантация печени или ее фрагмента является в настоящее время единственным эффективным методом лечения. Однако донорский орган не всегда бывает доступен, а в ряде случаев осуществлению трансплантации препятствует тяжесть состояния больного. В таких случаях применение искусственных систем поддержки функции печени позволяет подготовить пациента к трансплантации.

Целью данного ретроспективного исследования послужила оценка эффективности системы Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA), *Fresenius Medical Care, Германия*.

Пациенты и методы. Были проанализированы данные 5 больных (2 женщины и 3 мужчины, в возрасте 12–17 лет), получавших сеансы FPSA, из 166 пациентов, которым была проведена трансплантация печени в нашем Центре в 2019 году. В трех случаях отмечался криптогенный цирроз печени, у одного больного – болезнь Вильсона–Коновалова, в одном случае – аутоиммунный гепатит 1-го типа. Главным клиническим показанием к проведению FPSA являлась выраженная печеночная энцефалопатия (3-я степень по шкале West-Haven), отмечавшаяся при сывороточном уровне билирубина 394–708 (в среднем 506 ± 156) ммоль/л. Сеансы FPSA проводились на аппарате «Prometheus» с использованием гемофильтров AV 600 в качестве диализаторов (*Fresenius Medical Care, Germany*). Стандартная продолжительность сеансов составляла 6 часов при скорости кровотока 180–250 мл/мин, скорости циркуляции в альбуминовом контуре 300–350 мл/мин. Состав бикарбонатного диализата: Na^+ – 138, K^+ – 4,0; Ca^{++} – 1,75; Mg^{++} – 1,0; глюкоза – 10,0; бикарбонат – 32,0 (ммоль/л). Антикоагуляция в экстракорпоральном контуре осуществлялась дозированным введением гепарина по двум линиям – перед альбуминовым фильтром и перед диализатором со средней скоростью $1122,2 \pm 259,9$ и $765,7 \pm 287,2$ МЕ/ч соответственно, под контролем показателей АВС и АЧТВ.

Результаты. В одном случае отмечался тромбоз экстракорпорального контура после 1 часа, что, очевидно, было связано с низким уровнем АТ III (11%); в данном случае эффективный сеанс лечения был проведен после введения двух доз свежезамороженной плазмы. У четырех больных после проведения двух ежедневных сеансов FPSA отмечалось восстановление ясного сознания, аппетита и физической активности. У одной пациентки с наиболее высоким исходным уровнем билирубина потребовалось проведение трех сеансов. Средний уровень билирубина после циклов лечения снизился с 506 ± 156 до 206 ± 73 ммоль/л. Всем больным в сроки от двух до пяти дней была проведена успешная трансплантация печени, в двух случаях – трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора.

Заключение. Применение системы FPSA позволяет стабилизировать состояние потенциальных реципиентов с выраженной печеночной недостаточностью. Для отработки оптимальных режимов использования альбуминового диализа требуются дальнейшие исследования.

МОДУЛЯЦИЯ ПОРТАЛЬНОГО КРОВотоКА В КАЧЕСТВЕ МОСТА К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Руммо О.О., Щерба А.Е., Федорук А.М., Коротков С.В., Штурич И.П., Дзядзько А.М., Минов А.Ф., Катин М.Л., Федорук Д.А., Козак О.Н.

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

Цель исследования: оценка влияния методов модуляции портального кровотока на результаты трансплантации печени при синдроме портальной гипертензии в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В период с апреля 2008 г. по февраль 2020 г. в Республике Беларусь проведено 698 ортотопических трансплантаций печени пациентам в возрасте от 4 месяцев до 72 лет. В ретроспективное исследование включены результаты 405 первичных трансплантаций, выполненных по поводу портальной гипертензии (внутрипеченочная форма – 393, при этом в 16 случаях имелось сочетание цирроза печени с тромбозом воротной вены, надпеченочная – 12). В исследуемой когорте пациентов у 108 был диагностирован гепаторенальный синдром (ГРС). С целью модуляции портального кровотока в качестве моста к трансплантации 35 пациентам была выполнена установка TIPS (74,3% – пациенты с ГРС). В зависимости от стратегии лечения в периоде перед ОТП пациенты с ГРС были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты, которым выполнялась установка TIPS ($n = 26$), и группа 2 – пациенты стандартной консервативной терапии ($n = 82$).

Результаты. Пациенты в группах исследования достоверно не отличались по возрасту и полу ($p = 0,4$). В группе 1 значения MELD у пациентов перед ОТП – 16 [14; 24] – были достоверно ниже в сравнении с группой 2 – 22 [18; 28] ($p = 0,012$). Частота развития ранней дисфункции трансплантата в группе 1 (42%) была достоверно выше в сравнении с группой 2 – 22% (Fisher exact $p = 0,039$). Было установлено, что в группе 1 определялась достоверно меньшая частота острого почечного повреждения после ОТП (23%) в сравнении с группой 2 (43%) (Fisher exact $p = 0,045$), а также достоверно меньшая потребность в ПЗТ ($p = 0,014$) в раннем периоде после трансплантации печени. При этом группы не различались по частоте билиарных ($p = 0,37$) и инфекционных ($p = 0,3$) осложнений. Общая летальность в группах исследования составила 15,4% и 12,3% соответственно и достоверно не отличалась ($p = 0,4$).

Заключение. Трансплантация печени является радикальным и высокоэффективным методом лечения пациентов с синдромом портальной гипертензии. Применение TIPS как моста к трансплантации позволяет достоверно снизить частоту острого почечного повреждения, а также потребность в ПЗТ в послеоперационном периоде у пациентов с гепаторенальным синдромом.

ДЕЛИСТИНГ ВСЛЕДСТВИЕ РЕКОМПЕНСАЦИИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Пак Е.С.

ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону

На сегодняшний день трансплантация признана единственным способом лечения пациентов, имеющих терминальную стадию заболевания печени с доказанным улучшением качества и продолжительности жизни. Несмотря на постоянное расширение критериев отбора с целью увеличения донорской базы, дефицит органов остается камнем преткновения оказания помощи пациентам, нуждающимся в трансплантации, и показатель смертности в листах ожидания (ЛО) не снижается. Из 350 пациентов, прошедших через ЛО Ростовской области, за 5 лет работы центра 87 человек погибли, 59 стали реципиентами печени, 51 выведен из листа по причине рекомпенсации и 153 больных находятся под наблюдением и ждут операцию.

Рекомпенсация функции печени наблюдалась у 33 мужчин (64,7%) и 18 женщин (35,2%) со средним возрастом на момент включения в ЛО – $48,4 \pm 9,9$ года. Среднее пребывание в ЛО составило $14,7 \pm 9,5$ мес. Показатель индекса MELD-Na на момент включения больных в ЛО в 24 (47%) случаях был до 20 баллов, у 19 пациентов (37%) – от 20 до 25 баллов и у 8 человек – более 25 (16%).

По этиологии больные распределились следующим образом: 27 пациентов (52,9%) имели вирус-ассоциированный цирроз печени (ЦП), из которых 26 случаев – HCV и 1 – HBV. В 9 случаях (17,6%) цирроз был в исходе алкогольной болезни печени. У двух пациентов (3,9%) причиной ЦП была неалкогольная жировая болезнь печени, еще у двух (3,9%) диагностирован первичный билиарный холангит (ПБХ). По одному случаю пришлось на ЦП в исходе аутоиммунного гепатита (АИГ) (2%), болезнь Кароли (2%), множественные гемангиомы печени (2%) и первичный склерозирующий холангит (2%). У 2 больных (3,9%) имела место смешанная этиология заболевания АИГ + ПБХ (Overlap синдром). У 5 пациентов этиологию ЦП установить не удалось (9,8%).

В 56,9% случаев пациентам, достигшим рекомпенсации, проводилась этиотропная терапия. В дополнение к посиндромной медикаментозной терапии пациентам проведено азиго-портальное разобщение по оригинальной методике в 31,4% случаев, однократное эндоскопическое лигирование вен пищевода – в 47,1% случаев, неоднократное лигирование – в 21,5% случаев. Экстракорпоральная гемокоррекция (комбинация методов плазмосорбции и продленной вено-венозной гемодиализации) проводилась в 15,6% случаев.

Все пациенты продолжают наблюдения в условиях центра. Функция печени пациентов, выведенных из ЛО по причине рекомпенсации, не нарушена согласно данным динамического лабораторно-инструментального мониторинга. Пациенты не получают поддерживающую терапию.

Индивидуальный подход к каждому пациенту в ЛО, своевременное назначение этиотропной терапии и хирургической коррекции осложнений, а также отлаженный механизм взаимодействия трансплантационной команды на различных этапах могут сыграть не последнюю роль в разгрузке ЛО.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Микутин А.В., Даблиз Р.О., Пак Е.С.

ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону

Актуальность. В настоящее время проблемы, связанные с экологией, социально-экономическими вопросами, все чаще находят отражение в состоянии здоровья населения того или иного региона. Среди заболеваний, приводящих к снижению трудоспособности, частой госпитализации и быстрой инвалидизации взрослого населения, далеко не последнее место занимает патология органов пищеварительной системы, в частности цирроз печени.

Цель. Отражение пятилетнего опыта операций по трансплантации печени, проведенных в Ростовской областной клинической больнице.

Материалы и методы. Первая трансплантация печени в Ростовской области была выполнена в июле 2015 года. Общее число операций по трансплантации печени по состоянию на июнь 2020 года составило 57. Основным показанием к трансплантации печени у 36,8% больных стал цирроз в исходе вирусных гепатитов, в 17,5% – алкогольный цирроз и столько же аутоиммунные заболевания. У 5,3% больных печень трансплантировали в связи с врожденными заболеваниями (болезнь Вильсона–Коновалова). Средний возраст реципиентов составил $46,6 \pm 10,2$ года. На долю реципиентов мужского пола пришлось 61,4% наблюдений. Для девяти реципиентов донорами печени стали их близкие родственники, 48 реципиентов получили орган от посмертного донора. Для двух пациентов донорский орган был получен в результате разделения печени на две доли по технологии split in situ.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила $7,23 \pm 1,92$ часа. Объем кровопотери во время операции – от 800 до 1700 мл. До 93% потерянной крови удавалось вернуть при использовании системы реинфузии. Необходимость трансфузии эритроцитарной массы возникла в 47,3% наблюдений. Во всех случаях осуществляли переливание свежезамороженной плазмы. Хирургические осложнения в ранние сроки после операции мы наблюдали у 19 (33,3%) пациентов. У некоторых больных возникало сразу несколько осложнений. Существенное влияние на результаты трансплантации печени оказывали билиарные и сосудистые осложнения, которые устраняли минимально инвазивными способами и открытыми операциями. Госпитальная летальность составила 7,0%. Причинами смерти были внутрибрюшное кровотечение (1), тромбоз вен трансплантата (1), тромбоз воротной вены (1) и острое отторжение трансплантата (1). В отдаленные сроки после операции умерло еще пять человек: билиарный сепсис – 2, грибковый сепсис – 2, рак легкого – 1.

Заключение. Результат трансплантации печени зависит от компетентности и квалификации специалистов, участвующих в реализации данной программы. Показатель госпитальной летальности и смертности пациентов в отдаленные сроки после трансплантации определяет наличие и характер осложнений, возможность их своевременного лечения.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВА ГЕПАТИТА С 1-ГО ГЕНОТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Цирульникова О.М., Умрик Д.В., Монахов А.Р., Егорова Е.Т., Маломуж О.И.

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

НСV-инфекция является ведущей причиной трансплантации печени у взрослых пациентов в развитых странах. При сохраняющейся репликации вируса происходит 100% реинфицирование, что приводит к быстрому прогрессированию цирроза трансплантата и потери его функции. Стандартная интерфероновая терапия малоэффективна при НCV-инфекции, особенно 1-го генотипа, как до трансплантации, так и после нее, а также имеет широкий спектр нежелательных явлений. В связи с этим проведение безинтерфероновой противовирусной терапии особенно актуально для пациентов с НCV-инфекцией, перенесших трансплантацию печени.

Материалы и методы. В исследование включены 46 пациентов после ортотопической трансплантации печени (32 мужчины и 14 женщин) в возрасте от 31 до 70 лет (средний возраст $47,9 \pm 9,7$ года). Критерием включения в исследование было наличие верифицированного рецидива НCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени.

Заболеванием, приведшим к трансплантации печени, являлся декомпенсированный цирроз печени у 41 пациента (89,1%), у 5 пациентов он был осложнен развитием гепатоцеллюлярной карциномы (10,9%); 44 пациента (96,7%) перенесли трансплантацию целой печени от посмертного донора, 2 реципиента (4,3%) перенесли трансплантацию правой доли печени от родственного донора.

Время после трансплантации печени составило $11,0 \pm 5,0$ месяца (от 2 месяцев до 25 лет).

У 3 пациентов (6,5%) был диагностирован 1a генотип вируса, у 26 пациентов (56,5%) – 1b генотип, у остальных 17 пациентов (37,0%) субтип вируса не определялся; 22 пациента (47,8%) имели неудачный опыт проведения ПВТ на разных стадиях заболевания, в том числе 6 из них (13,04%) – с использованием препаратов прямого противовирусного действия.

Степень фиброза оценивалась с помощью пункционной биопсии: у подавляющего большинства (67,4%) был выявлен начальный фиброз стадии F0 – F1 по шкале METAVIR, у 11 пациентов (23,9%) – стадия F2, у 3 пациентов (6,5%) – F3, у одного пациента сформировался цирроз трансплантата (стадия F4).

Пациенты получали иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина (такролимус): у 42 пациентов в составе монотерапии, у 3 – в сочетании с микофеноловой кислотой/микофенолата мофетиллом, у 1 – в сочетании с эверолимусом, у 1 пациента была проведена конверсия с такролимуса на эверолимус, 1 пациент получал монотерапию циклоспорином. Начальная доза такролимуса составила 0,5 мг/неделю, циклоспорина – 25 мг через день, в дальнейшем кратность приема корректировалась под контролем концентрации в плазме крови. Доза такролимуса во время курса противовирусной терапии составляла от 0,5 мг 1 раз в 5 дней до 0,5 мг 1 раз в 14 дней, доза циклоспорина – от 25 мг через день до 25 мг в день. Целевая концентрация ингибиторов кальциневрина была 5,0–7,0 нг/мл для такролимуса, 50–100 нг/мл для циклоспорина.

Все пациенты получали стандартный набор противовирусных препаратов прямого действия: омбитасвир 12,5 мг + паритапревир 75 мг + ритонавир 50 мг + дасабувир 500 мг (3D-терапия, Викайра Пак) и рибавирин в течение 24 недель.

Результаты исследования. На 4-й неделе терапии вирус не определялся в крови у половины пациентов. В дальнейшем у части пациентов отмечалась замедленная элиминация вируса и вирусологические прорывы. Тем не менее доля пациентов с авиремией увеличивалась, составляя на 8-й неделе лечения 78%, на 12-й – 86,5%, на 16-й – 91,9%, на 20-й неделе – 100%. Однако после окончания курса не произошло ни одного рецидива. Все 100% достигли авиремии, что было определено на 12-й неделе после завершения курса и соответствует устойчивому вирусологическому

ответу, то есть излечению от HCV-инфекции. Спустя еще 24 месяца также не было выявлено ни одного рецидива.

Безинтерфероновая противовирусная терапия также продемонстрировала отличную клиническую эффективность. Достоверное снижение активности цитолитических и холестатических ферментов отмечалось уже на 4-й неделе лечения, в дальнейшем они находились в пределах референсных значений на протяжении всего курса и после его окончания.

Нежелательные явления, возникающие во время противовирусной терапии, как правило, были не тяжелыми и не требовали медикаментозной терапии: кожные проявления (кожный зуд, сухость, сыпь) отметили 16,2% испытуемых, диспепсию (снижение аппетита, тошнота, диарея) – 8,1%, астеновегетативный синдром (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности) – 43,2%, психоневрологические симптомы (раздражительность, тревога, нарушение сна) – 13,5%, транзиторную гипербилирубинемия – 27,0%. У 43,2% пациентов отмечались гематологические нежелательные явления (преимущественно рибавирин-индуцированная гемолитическая анемия), требовавшие снижения дозы или отмены рибавирин. У 1 пациента (2,7%) развился криз острого клеточного отторжения (RAI 5 баллов), купированный пульс-терапией метилпреднизолоном. В ходе исследования не было отмечено развития крайне тяжелых нежелательных явлений (необратимая дисфункция трансплантата, летальные исходы), а также не потребовалось преждевременного прекращения курса противовирусной терапии.

Выводы. Безинтерфероновая терапия с использованием препаратов прямого противовирусного действия (паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир) является высокоэффективным методом лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

АНАЛИЗ ПОКАЗАНИЙ И РЕЗУЛЬТАТОВ РЕЛАПАРОТОМИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Руммо О.О., Щерба А.Е., Коротков С.В., Ефимов Д.Ю., Мацкевич П.А., Штурич И.П., Кирковский Л.В., Дзядзько А.М.

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

Введение. Релапаротомии после трансплантации печени являются важной составляющей общего результата и выполняются в 17–34% [HPB Surgery 2014; Transplantation 2018]. В зависимости от причины и других факторов релапаротомия может играть как положительную, так и отрицательную роль, провоцируя септические осложнения, при этом наиболее неблагоприятный прогноз характерен для пациентов, перенесших релапаротомии по поводу перитонита [Liver Transpl 2019].

Цель. Провести анализ показаний и результатов выполненных релапаротомий после трансплантации печени в условиях ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (г. Минск, Беларусь).

Материал и методы. В период с 2008-го по 2019 год в условиях ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» выполнено 690 трансплантаций печени (ТП), после 131 (19%) из них производилась релапаротомия. Показанием к выполнению релапаротомии после ТП явились: гемоперитонеум (50% случаев), перитонит (25%), несостоятельность билиарного анастомоза (11%), перфорация полого органа (7%), панкреонекроз (5%) и сосудистые осложнения (2% случаев). Проанализированы результаты выполнения релапаротомий в зависимости от показаний, тяжести состояния реципиента и интраоперационных технических характеристик. Средние величины представлены как медиана с 25% и 75% квартилями.

Результаты. Реципиенты, перенесшие релапаротомию после ТП, характеризовались значимо большим MELD (21 [15; 29] против 16 [12; 23], $p < 0,001$) и большей 90-дневной летальностью (32% против 4,5%; $p < 0,001$). Группа реципиентов с гемоперитонеумом без явного источника на релапаротомии характеризовалась более высоким уровнем АЛТ в первые сутки после ТП (1137 [646; 1337] против 644 [343; 927], Ед/л, $p = 0,07$) и большей частотой ранней дисфункции трансплантата (53% против 28%; $p = 0,07$). Прогностически наиболее неблагоприятным показанием к выполнению релапаротомии явился перитонит: 90-дневная летальность в данной группе составила 49% против 20% ($p = 0,001$) в группе пациентов с иными показаниями. При анализе 90-дневной летальности после релапаротомий установлено, что реципиенты, перенесшие релапаротомию и погибшие в течение 90 дней после ТП, характеризуются значимо большим MELD (26 [20; 36] против 19 [15; 25]; $p < 0,001$), большим количеством выполненных релапаротомий (4 [2; 9] против 1 [1; 3], $p = 0,001$), более высокой частотой повторных трансплантаций (33% против 8%, $p < 0,001$). 83% умерших после релапаротомии реципиентов погибли от сепсиса. При этом статистически значимых различий по времени холодовой и тепловой ишемии, возрасту донора, уровню кровопотери выявлено не было.

Заключение. Выполнение релапаротомии после ТП ассоциировано с большей 90-дневной летальностью. Наряду с этим неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости после релапаротомий обусловлен тяжестью состояния реципиента на момент трансплантации (высокий MELD, повторные трансплантации, контаминация мультирезистентной флорой). Основной причиной летального исхода реципиентов, послеоперационный период которых включал релапаротомию, является сепсис. Ранняя дисфункция трансплантата печени является фактором риска выполнения релапаротомии по поводу гемоперитонеума (без явного источника).

ЗНАЧЕНИЕ УЗ-ЭЛАСТОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Рябова Е.Н., Рыхтик П.И., Васенин С.А., Муртазалиева М.С., Загайнов В.Е.

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Нижний Новгород

Оценка функции и состояния трансплантированной печени крайне важна для ранней диагностики патологии трансплантата. В нашем Центре в ходе амбулаторного наблюдения пациентов при появлении изменений в биохимических анализах крови больной помимо стандартного УЗИ и УЗДГ брюшной полости направляется на выполнение эластометрии трансплантата (ЭТ).

Обследована группа пациентов ($n = 12$) с изменениями в биохимических анализах: женщин – 7 (58,3%) (средний возраст $42 \pm 4,5$ года), мужчин – 5 (41,7%) (средний возраст $46 \pm 5,2$ года). У 11 (91,6%) пациентов изменения в анализах были связаны с нестабильной концентрацией иммуносупрессии в крови, погрешностью в приеме иммуносупрессивных препаратов и активацией хронического вирусного гепатита С после трансплантации.

У одного пациента (8,4%) при ЭТ зафиксировано значительное увеличение плотности паренхимы трансплантата. В феврале 2019 г. больному выполнена родственная ортотопическая трансплантация правой доли печени (ТП). Ежедневно первые 14 суток после операции выполнялся УЗИ+УЗДГ-мониторинг трансплантата в сочетании с ЭТ, далее УЗ-контроль осуществлялся каждые три дня. Отмечались нормальные показатели кровотока в трансплантате, при ЭТ плотность паренхимы колебалась от 5,2 до 5,8 кПа.

На 24-е сутки после ТП пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. На 29-е сутки после операции у больного отмечено фебрильное повышение температуры тела в вечерние часы, пациент госпитализирован в Центр, выполнено УЗИ + УЗДГ + ЭТ – диагностирован тромбоз печеночной артерии (ПА), плотность паренхимы трансплантата составила 6,2 кПа. По экстренным показаниям выполнено стентирование ПА трансплантата под рентгенэндохирургическим контролем. Кровоток в ПА полностью восстановлен.

В последующем пациент чувствовал себя удовлетворительно, наблюдался амбулаторно. В августе 2019 года у больного в анализах крови зафиксирован рост печеночных ферментов до 70–100 Ед/л. При УЗИ + УЗДГ отмечены нормальные структура и скоростные характеристики кровотока трансплантированной печени, исключен тромбоз ПА и развитие steal-синдрома. При ЭТ – повышение плотности паренхимы печени до 8,2–8,7 кПа (фиброз печени F2-3 по Metavir).

Учитывая увеличение плотности паренхимы трансплантата и при исключении других причин высказано предположение о наличии у пациента дисфункции трансплантата и развитии острого отторжения. Выполнена пункционная биопсия трансплантата, диагностировано острое клеточное отторжение. Проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами, отмечена нормализация биохимических анализов крови, на контрольной ЭТ плотность паренхимы печени составила 5,8–6,2 кПа (фиброз печени F0-F1 по Metavir).

Повышение плотности паренхимы трансплантата по данным эластометрии в комплексе с другими методиками обследования является основанием для направления пациента на выполнение пункционной биопсии печени для исключения развития отторжения.

НАРУШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ СИНДРОМЕ «ОБКРАДЫВАНИЯ» СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИЕЙ

Монахов А.Р.^{1, 2}, Миронков Б.Л.¹, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Восканов М.А.¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Синдром артериального «обкрадывания» печеночного трансплантата может быть связан с отклонением кровотока в селезеночную артерию и характеризуется ультразвуковыми и ангиографическими признаками обеднения кровотока по артерии трансплантата и нарушением его функции.

Цель: оценить результаты селективной эмболизации селезеночной артерии при синдроме артериального «обкрадывания» печеночного трансплантата у педиатрических пациентов.

Методы. С января 2016 года по апрель 2020 года в нашем центре было выполнено 430 трансплантаций печени детям. У 10 (2,3%) пациентов развился синдром артериального «обкрадывания» печеночного трансплантата. Медиана возраста пациентов составила 9,1 года (17 – 0,7), медиана веса – 22 кг (82 – 6). В качестве трансплантата использовались левый латеральный сектор печени (ЛЛС) в 3 случаях (родственная ортотопическая трансплантация ЛЛС в 1 случае и split-трансплантация ЛЛС в 2 случаях), левая доля печени в 4 случаях, правая доля печени в 1 случае и целая печень в 2 случаях.

Все пациенты имели терминальную стадию печеночной недостаточности, на фоне цирроза печени различной этиологии с синдромом портальной гипертензии.

Скрининг синдрома «обкрадывания» селезеночной артерией во всех случаях включал проведение ультразвуковой доплерографии в послеоперационном периоде. Диагноз же устанавливался по данным целиакографии. Всем пациентам с установленным синдромом артериального «обкрадывания» печеночного трансплантата выполнялась селективная эмболизация селезеночной артерии. Данный метод позволял создать сопротивление у селезенки и перенаправить кровоток в пользу трансплантата печени, и кроме того, редуцировать портальный приток к трансплантату, что также способствовало оптимизации артериального кровотока трансплантата печени. Селективная эмболизация позволяет частично сохранить артериальное кровоснабжение селезенки по коллатеральным ветвям и значительно снизить риски развития некроза селезенки и септических осложнений.

Результаты. Срок наблюдения составил от 2 до 47 месяцев. Все пациенты живы, с удовлетворительной функцией трансплантата.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов после селективной эмболизации селезеночной артерии наблюдалась стойкая положительная динамика по данным ультразвуковой доплерографии – увеличение скорости кровотока по печеночной артерии, нормализация показателей характеристик кровотока.

Однако после данной процедуры стоит учитывать такие особенности в послеоперационном периоде, как лихорадка, болевой синдром и развитие тромбоцитоза.

Вывод. Селективная эмболизация селезеночной артерии при синдроме артериального «обкрадывания» после трансплантации печени у детей позволяет в короткие сроки нормализовать артериальную перфузию печеночного трансплантата.

КАРКАСНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ БИЛИАРНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕВОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕКТОРА ПЕЧЕНИ

Монахов А.Р., Джанбеков Т.А., Мещеряков С.В., Сёмаш К.О., Хизроев Х.М., Восканов М.А.

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

Введение. Трансплантация печени является общепризнанной терапией для лечения детей с терминальными заболеваниями печени. Однако, несмотря на постоянно совершенствующиеся хирургические методики трансплантации печени, частота осложнений со стороны желчевыводящих путей остается высокой – по данным разных источников, колеблется между 10 и 45%.

Цель: оценить применение наружного каркасного дренирования для билиарной реконструкции при трансплантации левого латерального сектора печени в педиатрической практике как профилактику билиарных осложнений.

Материалы и методы. С 2018 года по июнь 2020 года в нашем Центре выполнено 149 трансплантаций левого латерального сектора печени детям от живого родственного донора, а также трансплантация левого латерального сектора от посмертного донора (сплит-трансплантация). Реципиенты были в возрасте от 4 до 12 месяцев ($8 \pm 1,7$), весом от 4 до 14 кг ($7,3 \pm 1$). Билиарная реконструкция выполнялась с помощью увеличительной оптики. Анастомоз накладывался между желчным протоком (протоками) трансплантата и выключенной петлей тощей кишки по Ру, узловыми швами (PDS 5\0 или 6\0), с использованием наружного каркасного дренажа с выведением его на кожу передней брюшной стенки, который удалялся на 27–30-е послеоперационные сутки.

Реваскуляризация трансплантата проводилась по стандартной методике. Артериальная реконструкция выполнялась после портальной реперфузии трансплантата.

Для проведения анализа сформированы две однородные группы: в одной применялся наружный каркасный дренаж ($n = 82$), в другой наружный дренаж не применялся ($n = 67$). Проведен сравнительный анализ.

Результаты. Основными билиарными осложнениями после трансплантации левого латерального сектора печени детям стали желчные свищи и стриктуры билиодигестивного анастомоза.

В группе без каркасного дренажа билиарные осложнения составили 20%, что выше, чем в группе с наружным каркасным дренажем – 8,5%.

Выводы. Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что применение наружного каркасного дренирования (по Фелькеру) желчных протоков снижает частоту послеоперационных билиарных осложнений у реципиентов левого латерального сектора.

ЛЕЧЕНИЕ СТЕНОЗА И ТРОМБОЗА ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПОСЛЕ ОТП

Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Котов О.В.

ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону

Проблема ранней диагностики и лечения тромбоза и стеноза анастомоза печеночной артерии остается одной из актуальных проблем трансплантологии. В случае возникновения сосудистого стеноза единственным способом его устранения является открытая или минимально инвазивная ангиопластика. При неэффективности тромбэктомии и ангиопластики сохранить жизнь больному способна лишь ретрансплантация печени.

Мы имеем собственный опыт лечения тромбоза и стеноза артериального анастомоза после трансплантации печени у 3 больных, в ходе которого нам удалось купировать данные осложнения минимально инвазивным путем посредством эндоваскулярной техники, не подвергая больных рискам, связанным с проведением тромбэктомии и реконструкции артериального анастомоза открытым способом.

На уровне XII грудного позвонка производили катетеризацию чревного ствола и селективную катетеризацию общей печеночной артерии. Через зону тромбоза в дистальные отделы общей печеночной артерии заводили коронарный проводник, по которому проводили микрокатетер. Через микрокатетер в зону тромбоза при помощи инфузомата вводили от 15 до 20 мг препарата «Актилизе» со скоростью 1 мг/мин. В течение 20 минут достигали тромболитического эффекта, после чего осуществляли ангиографический контроль лизирования тромботических масс. В зону стенозированного анастомоза общей печеночной артерии с артерией донорской печени имплантировали покрытый лекарственным препаратом «Эверолимус» стент.

При контрольных ангиографиях гемодинамически значимых стенозов в зоне анастомоза не определяли, скорость кровотока по общей печеночной артерии была удовлетворительной. Все пациенты после вмешательства были выписаны в удовлетворительном состоянии на 24, 27 и 24-е сутки. При контрольном осмотре через один, полтора и три года после операции – состояние удовлетворительное, признаки печеночной недостаточности отсутствуют. Пациенты адаптированы и трудоспособны.

Применение оригинального способа наглядно продемонстрировало решение проблемы тромбоза и стеноза печеночной артерии комбинированным эндоваскулярным методом с достижением положительного результата без каких-либо последствий для реципиента. С большой долей вероятности данное состояние могло привести к более тяжелым последствиям, однако своевременная диагностика и незамедлительно принятые меры в виде селективного тромболиза и стентирования печеночной артерии позволили предотвратить дальнейшее ухудшение состояния пациентов и потерю трансплантата.

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕАНАТОМИЧЕСКОЙ РЕДУКЦИИ ЛЕВОЙ ЛАТЕРАЛЬНОЙ СЕКЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТАМ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Щерба А.Е., Коротков С.В., Штурич И.П., Кирковский Л.В., Харьков Д.П., Батюков Д.В., Садовский Д.Н., Ефимов Д.Ю., Дзядзько А.М., Руммо О.О.

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

Неанатомическая редукция левой латеральной секции (ЛЛС) и редукция до моноsegmentарного графта являются основными способами решения проблемы large-for-size трансплантации печени (ТП) у детей с весом менее 6–8 кг и малыми размерами брюшной полости [Kasahara M. et al., AJT 2018]. Редукция ЛЛС, в свою очередь, повышает риск билиарных и инфекционных абдоминальных осложнений, вследствие большей резекционной поверхности [Exp Clin Transplant. 2015; Transpl Int. 2011].

Цель: сравнить результаты неанатомической (НА) редукции ЛЛС и трансплантации стандартной ЛЛС печени реципиентам детского возраста.

Материал и методы. Из 719 ТП, проведенных в Центре, 82 (11%) выполнены реципиентам детского возраста. В 60 из них выполнена трансплантация ЛЛС и редуцированной ЛЛС. Критериями редукции были несоответствие размеров и формы графта брюшной полости реципиента и толщина графта более 7 см, $GW/RW > 4\%$. Редукцию выполняли по методике M. Kasahara [J Pediatr Surg. 2008].

Неанатомическая редукция ЛЛС выполнена 22 пациентам (из которых LDLT – 16, SPLIT – 2, DBD – 4) с медианой возраста 8 [7; 12] мес. В данной группе медиана веса трансплантата составила 214 [204; 256] гр, GW/RW – 3 [2,5; 3,3]%. По ургентным показаниям (фульминантная ПН, ре-ТП) выполнено 2 из 22 ТП (9%). Кавапортальная реваскуляризация выполнена в 1 случае, АВ0-і ТП в 2 из 22.

Трансплантация стандартной ЛЛС выполнена 38 пациентам (из которых LDLT – 27, SPLIT – 3, DBD – 8) с медианой возраста 14 [7; 24] мес. Медиана веса трансплантата составила 262 [216; 297] гр, GW/RW – 2,8 [2,2; 3,4]%. По ургентным показаниям выполнено 10 из 38 ТП (26%). Кавапортальная транспозиция выполнена в 6 случаях, АВ0-і ТП в 2 из 38.

Результаты. Группы были сопоставимы по GW/RW ($p = 0,5$), пропорции LDLT от всех трансплантаций (71% в группе ЛЛС и 72% в группе редукции, $p = 0,5$), частоте релапаротомий (39% в группе ЛЛС и 36% в группе редукции, $p = 0,5$) и частоте случаев инфекции связанной с медицинской помощью (44% в группе ЛЛС и 50% в группе редукции, $p = 0,44$). Медиана веса трансплантата была достоверно меньше в группе редукции ($p = 0,048$). Вес трансплантата коррелировал с уровнем АСТ ($p = 0,42$; $p = 0,003$) и АЛТ ($p = 0,49$; $p = 0,0004$) через 48 ч, равно как и GW/RW (АСТ: $p = 0,37$; $p = 0,008$; АЛТ: $p = 0,45$; $p = 0,001$). При этом наблюдалась тенденция к меньшей медиане возраста в группе редукции ($p = 0,09$), частоте всех (31%, $p = 0,4$) и тяжелых форм ранней дисфункции трансплантата (18%, $p = 0,3$) в группе редукции по сравнению с группой ЛЛС (42% и 28% соответственно), и госпитальной летальности (23% в группе ЛЛС и 9% в группе редукции, $p = 0,14$). С другой стороны, пропорция ургентных показаний ($p = 0,09$) в структуре всех ТП и более сложных реваскуляризаций трансплантата ($p = 0,07$) была больше в группе стандартных ЛЛС.

Заключение. Неанатомическая редукция левой латеральной секции является надежным способом преодоления проблем large-for-size трансплантации печени у детей и сопровождается меньшей частотой ранней дисфункции трансплантата и госпитальной летальности по сравнению с трансплантацией стандартной ЛЛС.

КТ-ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Лёвина Д.И., Щерба А.Е., Коротков С.В., Федорук А.М., Руммо О.О.

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

Трансплантация печени (ТП) у детей сопровождается риском ряда характерных для всех и специфичных для детского возраста осложнений, лучевая диагностика которых обладает высокой эффективностью и клинической ценностью. Компьютерная томография (КТ) чувствительна в оценке состояния паренхимы печени, сосудистых осложнений, наличия дилатации билиарного дерева, асцита, активного кровотечения, патологии кишечника.

Цель исследования: показать опыт КТ-диагностики осложнений трансплантации печени у детей.

Материалы и методы. С 2010 года в МНПЦ ХТиГ выполнено 83 ТП детям в возрасте 4 мес. – 18 лет (медиана 1,3 года). В структуре всех операций ТП от живого донора составили 44, от умершего донора – 39, в т. ч. редуцированный трансплантат – 20, full size – 13, SPLIT – 6, из них 2 ре-ТП. Все КТ-исследования детям в возрасте до 5 лет выполнены в условиях внутривенной седации пропофолом, применением методик снижения лучевой нагрузки. Для диагностики осложнений ТП КТ-исследования выполнены 29 пациентам. Нативных исследований выполнено 17, с в/венным контрастированием – 16.

Результаты. Поддиафрагмальные скопления жидкости на КТ выявлены в 9 случаях, из которых 3 – с признаками перфорации полого органа и 3 – в области края резекции печени.

Стеноз печеночной артерии по МСКТ выявлен в 1 из 9 случаев, в остальных 8 за УЗ-картиной следовала эндоваскулярная диагностика и лечение.

Стеноз воротной вены на КТ выявлен в 3 из 12 случаев, тромбоз – 1 из 7 случаев, в остальных случаях за УЗ-картиной следовала эндоваскулярная диагностика и лечение. В 1 случае на КТ был выявлен тромбоз стента воротной вены.

Из 4 случаев осложнений, связанных с НПВ КТ (3 – стеноз, 1 – перекрут), КТ-исследование проводилось в 1 случае, в остальных случаях на основании УЗ и клинических данных выполнялась селективная ангиография со стентированием.

В 2 случаях на КТ были выявлены инфаркты печени, которые сопровождали стеноз печеночной артерии, 2 случая диффузного снижения контрастирования паренхимы, что не является специфичным признаком, но у 1 пациента гистологически было верифицировано отторжение.

В 6 случаях стриктуры билиарного анастомоза КТ не выполнялась.

Выводы. Компьютерная томография является быстрым, точным, неинвазивным методом диагностики сосудистых (главным образом со стороны воротной вены и НПВ), некоторых паренхиматозных и внепеченочных осложнений трансплантации, однако имеет ряд ограничений в связи с высокой лучевой нагрузкой и необходимостью седации детей в возрасте до 5 лет, тем не менее КТ-исследование применяется в случаях сомнительных (противоречивых) УЗ-данных и клинической картины.

3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ SPLIT EX SITU ПЕЧЕНИ

Харьков Д.П., Кирковский Л.В., Федорук Д.А., Федорук А.М., Ефимов Д.Ю., Козак О.Н., Кручёнок Е.Ю., Лёвина Д.И., Новик В.С., Щерба А.Е., Руммо О.О.

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

Введение. Предоперационная оценка вариантной анатомии структур печени является важным условием для безопасного выполнения SPLIT *ex situ*.

Цель: улучшить предоперационную визуализацию анатомических структур печени для безопасного выполнения SPLIT *ex situ*.

Материалы и методы. С 2018-го по 2020 г. на базе ГУ «МНПЦ ХТиГ» г. Минска у 32 печеночных аллографтов выполнен SPLIT *ex situ*. 29 (90,6%) печеночных аллографтов не использовались для трансплантации (гепатоз более 40%, новообразования и др.) и 3 (9,3%) печеночных аллографта использованы для последующей трансплантации. Выполняли 3D (3D-DSA) ангио- и холангиографию (Toshiba Infinix VF-i\BP), компьютерную томографию (Canon Aquillion ONE 640) с целью построения виртуальной 3D-модели анатомии печени с сегментацией ее структур. SPLIT *ex situ* выполняли по классической методике (между сегментами 2, 3 и 4) с использованием ультразвукового деструктора ValleyLab CUSA Excel+. Сочетание SPLIT *ex situ* с одновременным проведением гипотермической машинной перфузии выполнено в 7 (21,8%) случаях. Контроль билиостаза осуществляли с использованием контрастирования желчных протоков (white test).

Результаты и обсуждение. Потенциально непригодными по вариантной анатомии для SPLIT *ex situ* были признаны 9 (28,1%) печеночных аллографтов. В 2 (6,2%) случаях вена 3-го сегмента впадала отдельно в среднюю печеночную вену. В 7 (21,8%) случаях желчные протоки 2-го и 3-го сегментов печени располагались отдельно и имели небольшой диаметр (до 3 мм). Артерия 4-го сегмента печени в 23 (71%) случаях отходила от левой печеночной артерии, в 5 (15,6%) случаях – от собственной печеночной артерии и в 4 (12,5%) случаях – от правой печеночной артерии. Переднее расположение (по отношению к левой воротной вене) левой печеночной артерии было в 24 (75%) случаях, заднее – в 8 (25%) случаях. В 3 (9,3%) случаях классический SPLIT *ex situ* выполнен для трансплантации 6 реципиентам (3 взрослым и 3 детям). В послеоперационном периоде в 1 (16,6%) случае имела место билома в зоне трансплантата (выполнено дренирование под контролем УЗИ). В 1 (16,6%) случае сформировалась стриктура билиодигестивного анастомоза (выполнено стентирование по методике gandez-vous). Медиана времени предоперационного построения 3D-модели печени составила 32,5 минуты.

Выводы. 3D-моделирование способствует правильному пониманию вариантной анатомии печени и безопасному выполнению SPLIT *ex situ*.

БОЛЕЗНЬ «КЛЕНОВОГО СИРОПА» КАК ПОКАЗАНИЕ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Пащикова И.Е.¹, Прокуратова С.Ю.¹, Цирульников О.М.^{1, 2}, Монахов А.Р.¹, Печатникова Н.Л.³, Восканов М.А.¹, Куртак Н.Д.¹, Готье С.В.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

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

Трансплантация печени является перспективным методом лечения таких больных, так как наибольшая концентрация фермента дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью характерна для клеток печени, в значительно меньшем объеме – почек, мышечной, жировой и нервной ткани.

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

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

10.03.2020 года (возраст реципиента – 9 месяцев, вес – 7 кг) выполнена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора (матери). Ребенок экстубирован через 12 часов после окончания операции, кровотоки трансплантата оставались удовлетворительными. Парентеральное питание проводилось из расчета физиологической потребности с профицитом энергетической ценности за счет повышенных объемов углеводов и жиров (растворы глюкозы 10% и 20%, липофундин 20%), белковая нагрузка (10% р-р альбумина) в первые послеоперационные сутки составила 10 г, в дальнейшем объем расширялся постепенно под контролем уровня

аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина, изолейцина) методом ТМС каждые 12 часов в течение 14 суток после трансплантации и каждые 24 часа в течение последующих 7 суток. Измеренные уровни аминокислот ни разу не превысили допустимых значений. С 4-х послеоперационных суток начато энтеральное питание специализированной смесью, продолжалась дотация раствора альбумина парентерально до 100 мл 20% раствора в зависимости от уровня альбумина крови. На 6-е послеоперационные сутки проведена релапаротомия, ушивание перфорации тонкого кишечника, послеоперационный период протекал гладко. Энтеральное питание возобновлено на 3-и сутки после релапаротомии неспециализированной молочной смесью по возрасту (9,75 г белка / 100 г смеси), усваивала полностью. За весь период наблюдения признаков метаболического криза у ребенка не отмечалось, уровень электролитов и лактата крови оставался нормальным.

Иммуносупрессивная терапия: индукция базиликсимабом 10 мг интраоперационно и на 4-е сутки п/о; метилпреднизолон 100 мг внутривенно интраоперационно с дальнейшим постепенным снижением по схеме, с 11-х суток п/о – 2 мг/сут внутрь; такролимус с 4-х суток п/о (концентрация 6–8 нг/мл). Пациентка выписана на 28-е сутки после трансплантации в удовлетворительном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата. В течение последующего периода амбулаторного наблюдения состояние ребенка удовлетворительное, функция трансплантата стабильная, девочка получает неспециализированное питание согласно возрастным потребностям, уровень аминокислот крови в норме.

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

ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ГЕПАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Загайнов В.Е., Васенин С.А., Рябова Е.Н., Муртазалиева М.С., Кукош В.М.

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Нижний Новгород

Пациентка З., 1965 г. р., наблюдается в многопрофильном гепатологическом центре с 1997 г. с диагнозом «первичный билиарный цирроз печени (ЦП)». В 1997 г. коррекция портальной гипертензии – формирование дистального спленоренального анастомоза, спленэктомия. В 2008 г. со стартом программы трансплантации печени (ТП) поставлена в лист ожидания (ЛО). В октябре 2016 г. выявлен очаг в правой доле печени до 2 см. Пункционная биопсия очага – гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), Grade I, на фоне сформированного ЦП. Октябрь 2016 г. – июль 2017 г. – 4 курса химиоэмболизации артерий 5–6-го сегментов печени доксорубицином 5 мг + Гепасферами. Октябрь 2017 г. – ортотопическая ТП от посмертного донора. Течение послеоперационного периода гладкое, выписана на 13-е сутки в удовлетворительном состоянии.

На 39-е сутки фебрильная температура тела, клиника холангита, диагностирована несостоятельность желчного анастомоза, выполнено наружно-внутреннее дренирование желчных протоков под рентгенэндохирургическим контролем. Высокая лихорадка и желтуха сохранялись. Массивная антибактериальная терапия (АТ). На 66-е сутки ангиография – патологии печеночной артерии не выявлено. На 81-е сутки – редренирование желчных протоков, при контрастировании выявлены множественные холангиогенные абсцессы печени. На фоне АТ нормализация температуры тела, решено АТ продолжить. На 103-и сутки после завершения курса АТ вновь повышение температуры. На 108-е сутки после ТП выполнена правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ), наружное дренирование желчных протоков. В п/о периоде эпизоды повышения температуры тела, в посевах желчи *Acinetobacter baumannii* 10^8 КОЕ/мл, длительная АТ с последующей нормализацией температуры тела.

На 199-е сутки после ТП (88-е после ПГГЭ) пациентка с клиникой стриктуры желчного анастомоза, наружным холангиостомическим дренажем и периодическими эпизодами сепсиса поставлена в ЛО на ретрансплантацию печени (РЕТП). На 227-е сутки после ТП (120-е сутки после ПГГЭ) выполнена ретрансплантация печени (РЕТП). На 247-е сутки после ТП (143-и после ПГГЭ и 23-и после РЕТП) вновь повышение температуры тела, фистулография – диагностирована стриктура желчного анастомоза, выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия слева. Нормализация температуры. На 265-е сутки после ТП (160-е после ПГГЭ и 40-е после РЕТП) выписана в удовлетворительном состоянии. Через 6 месяцев удален холангиостомический дренаж. В течение 2,5 года пациентка наблюдается амбулаторно, чувствует себя удовлетворительно, подъемов температуры тела не отмечает, биохимические анализы крови в пределах нормы, рецидива ГЦК нет.

Продemonстрированный клинический пример показывает, как в условиях многопрофильного гепатологического центра возможно длительное ведение пациентов с хроническими диффузными и очаговыми заболеваниями печени, выполнение ТП, а в случае возникновения осложнений – успешная борьба с ними с применением всего спектра возможностей гепатобилиарной хирургии – от малоинвазивных вмешательств до ретрансплантации печени.

ЛАКТАТ ЖЕЛЧИ КАК МАРКЕР БАЛЛОННОЙ ДИСТРОФИИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КРИТЕРИЙ ДЛЯ ВЫБОРА МЕТОДА КОНСЕРВАЦИИ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ

Федорук Д.А., Кирковский Л.В., Садовский Д.Н., Петренко К.И., Лебедь О.А., Чичва А.Ф., Шарипов Ш.З., Шамрук В.В., Примакова Е.А., Петровская Е.А., Федорук А.М., Руммо О.О.

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

Дефицит трансплантатов толкает мировую хирургическую общественность на использование органов от доноров с расширенными критериями. Применение машинной перфузии позволяет уменьшить степень повреждения трансплантатов во время консервации.

Цель. Определить диагностическую ценность желчи донора как маркера, позволяющего дать дополнительную оценку и объективизировать состояние трансплантата печени, оценить необходимость динамического кондиционирования, а также прогнозировать течение раннего послеоперационного периода.

Материалы и методы. Проведен забор проб желчи из супрапанкреатической части холедоха, а также биопсия паренхимы печени у 50 доноров со смертью мозга в ходе операции мультиорганного забора до начала этапа флешинга. Выполнен лабораторный и морфологический анализ полученных проб.

Результаты. Все трансплантаты ($n = 50$) были разделены на 2 группы в зависимости от пригодности к трансплантации на основании лабораторных и клинических факторов. Первую группу составили органы, которые были в дальнейшем трансплантированы по классической методике ($n = 24$), а группу 2 – органы, которые были признаны не пригодными к пересадке ($n = 26$). Среди всех изучаемых параметров была определена достоверная взаимосвязь между уровнем лактата желчи доноров обеих групп ($n = 50$) и уровнем баллонной дистрофии гепатоцитов ($R = 0,50$, $p = 0,001$). При этом в тех случаях, где наблюдалась выраженная баллонная дистрофия, определялись достоверно более высокие уровни лактата в желчи доноров $1,9 [1,2; 2,55]$ в сравнении с теми образцами, где она была не выражена $0,6 [0,3; 1,7]$ ($p = 0,006$). Проведенный ROC-анализ позволил определить уровень лактата в желчи в 1 ммоль/л в качестве отрезной точки, при которой вероятность наличия в трансплантате выраженной баллонной дистрофии будет наибольшей ($AUC = 0,830$). В группе 1 был проведен корреляционный анализ между лактатом желчи доноров и значениями цитолитических ферментов, общего билирубина, МНО в пиковых значениях и на 7-е сутки после операции. Получена достоверная ассоциация между уровнем лактата желчи доноров и АЛТ в пиковом значении ($R = 0,56$, $p = 0,004$) и на седьмые сутки после операции ($R = 0,53$, $p = 0,01$), а также с уровнем МНО в пиковом значении ($R = 0,63$, $p = 0,001$).

Выводы. Лактат желчи доноров может являться экспресс-маркером в оценке необходимости машинной перфузии трансплантатов печени, а также в прогнозировании течения раннего послеоперационного периода.

АППАРАТНО-ПЕРФУЗИОННОЕ «ОЖИВЛЕНИЕ» ИЗОЛИРОВАННОЙ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ *EX VIVO*

Скворцов А.Е.¹, Кутенков А.А.^{2, 3}, Резник О.Н.¹⁻³

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

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Введение. Терминальная печеночная недостаточность является грозным осложнением при отсутствии возможности выполнить трансплантацию печени. Высокая летальность в листе ожидания, увеличение количества доноров с расширенными критериями, по-прежнему высокий процент отказов от изъятия печени в связи с выраженным жировым гепатозом (макро- и микроскопически подтвержденным) создали предпосылки для разработки и внедрения в повседневную клиническую практику аппаратов для изолированной перфузии печени. Наиболее перспективным вариантом в настоящее время принято считать нормотермический режим перфузии. Разработка отечественных устройств для перфузии донорских органов и внедрение их в протоколы работы донорских и трансплантационных служб может значительно повысить доступность трансплантационной помощи пациентам в листе ожидания на пересадку печени.

Материал и методы исследования. В 2019 году в ПСПбГМУ им И.П. Павлова нами была выполнена апробация опытного образца перфузионного комплекса для восстановления и поддержания жизнеспособности донорских органов для трансплантации (печени). В условиях стерильной операционной проведена изолированная нормотермическая перфузия двух донорских трансплантатов печени с выраженным жировым гепатозом, от пересадки которых было принято решение отказаться на основании макро- и микроскопически подтвержденного выраженного жирового гепатоза. Оба трансплантата находились до перфузии при температуре +4 °С. Параметры органов: биологический образец № 1 (печень) – вес 1450 г, сосуды – одиночные, общая печеночная артерия, воротная вена, нижняя полая вена – без дефектов, время тепловой ишемии – 26 мин, время холодовой ишемии – 36 часов; биологический образец № 2 (печень) – вес 1250 г, сосуды – одиночные, печеночная артерия, воротная вена, нижняя полая вена – без дефектов, время тепловой ишемии – 27 минут, время холодовой ишемии – 23 часа. Проходимость микрососудистого русла и состояния гепатоцитов было оценено с помощью доплерографа Mindray M5, Mindray, Китай, показатели датчиков температуры внутреннего контура (венозной и артериальной линии) были калиброваны в процессе перфузии с помощью датчика аппарата искусственного кровообращения RotaFlow, Maquet, также осуществлялся контроль биохимических показателей и кислотно-основного состояния (КОС) перфузата каждые 60 минут, параллельно проводилась калибровка всех подсистем ОО ПК ДО.

Результаты. После подготовки и канюляции сосудов на «backtable» в условиях гипотермии печеночные трансплантаты перемещали в специально разработанный контейнер для фиксации и подключения донорского органа и присоединяли к контуру перфузии. После проверки фиксации общей печеночной артерии, воротной вены и «заборных» канюль, исключающих их перегибы, начинали изолированную нормотермическую (температура 36,8 °С) перфузию печени *ex vivo* (вне тела донора), с помощью аппарата перфузии с приводом насоса, контейнер для фиксации и подключения донорского органа с заготовленной заранее модифицированной донорской кровью, центрифужная головка насоса, мембранный оксигенатор, артериальный и лейкоцитарный фильтры, источник подачи кислорода, система портов для отбора проб и введения лекарственных препаратов. Перфузия проводилась со скоростью от 0,1 до 1,1 л/мин (постепенное увеличение от 0,1 л/мин

до рекомендуемых величин (на ОПА – 0,3 л/мин, на ВВ – 1,1 л/мин), потоком кислорода от 25 до 150 мл/мин. Продолжительность перфузии в обоих случаях составила 360 минут.

Во время проведения перфузии отмечалось спонтанное восстановление оттока желчи, что контролировалось через установленную в холедохе трансплантатов канюлю (объем 27,8 и 43,7 мл), цвет и консистенция трансплантатов не отличались от нормальных показателей, биохимические данные были выше физиологических значений в течение всего периода перфузии, что, вероятнее всего, было связано с длительным периодом холодового хранения, сокращение количества лейкоцитов в контуре до $1 \times 10^9/\text{л}$, произошло в течение 128 и 186 мин соответственно. Гемоглобин перфузата составил 34,93 (12,39) г/л; гематокрит 0,33 (0,16). Уровень АСТ максимально увеличился к 240-й минуте до значений 1293 и 986 ммоль/л, после чего отмечалась тенденция к снижению до уровня 982 и 823 ммоль/л соответственно. В динамике общего билирубина отмечалось увеличение в течение первых 60 минут до 6,4 и 10,7 ммоль/л, затем в течение всего периода перфузии отмечалось стойкое снижение показателя до 4,4 и 3,4 ммоль/л.

Повышение параметров линейной скорости кровотока и снижение резистивного индекса (RI) в течение 1,5 часа от начала перфузии свидетельствовало о снижении спазма пре- и посткапилляров печени, уменьшения отека эндотелия, на фоне снижения количества активированных лейкоцитов и их конгломератов в регионе перфузии.

Выводы

1. Разработанный на основе гидродинамически обоснованных принципов конструирования ОО ПК ДО является медицинским изделием для раздельной перфузии портальной и артериальной систем печени с диапазоном регулирования объемной скорости от 0,1 до 1,1 л/мин и низкой травмой форменных элементов, что позволяет его использовать в системе изолированной перфузии донорских органов.
2. Использование ультразвукового доплерографа для исследования кровотока позволяет наиболее полно оценить состояние микрососудистого русла донорского органа, что может являться прогностическим критерием качества будущего трансплантата.
3. Напорно-расходные характеристики ОО ПК ДО позволяют обеспечить перепад давления на входе в орган как в системе общей печеночной артерии, так и в системе воротной вены, что дает возможность адекватной перфузии всего сосудистого региона печени и обеспечение минимальной травмы системы кровообращения холедоха, что существенно снижает риск развития ишемического холангита.
4. Проведение перфузии *ex vivo* дает возможность восстанавливать и сохранять функциональное состояние печени с выраженным жировым гепатозом через 25 мин первичной тепловой ишемии, о чем свидетельствует спонтанное восстановление оттока желчи (объем 27,8 и 43,7 мл), цвет и консистенция трансплантата не отличаются от нормальных показателей. Биохимические данные стабилизируются или начинают снижаться через 240 минут после начала перфузии.
5. Использование *ex vivo* аппаратной перфузии на основе насосов крови с автоматическим управлением обладает потенциалом восстановления и сохранения жизни органа.

5.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ ДЕТСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В НМИЦ ТИО

Милосердов И.А.^{1, 2}, Мойсюк Я.Г.³, Сайдулаев Д.А.¹, Богданов В.С.¹, Карташев А.А.¹, Квадратова Н.Г.¹, Халикова Д.В.¹, Багдасарян А.Р.¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Трансплантация почки (ТП) остается наилучшим методом заместительной почечной терапии не только у взрослых, но и у детей, обеспечивая максимальную продолжительность жизни, физическую и социальную реабилитацию. При этом ТП несет в себе неизбежные риски, связанные с хирургическим вмешательством и необходимой иммуносупрессивной терапией. На сегодняшний день в РФ накоплен достаточный опыт трансплантации почки у детей, начиная с первых лет жизни. Доля детских трансплантаций почки, по данным Регистра Российского трансплантологического общества, за последние годы составляет около 10% от общего числа трансплантаций почки в нашей стране. Несмотря на очевидный прогресс, достигнутый в этих областях за последнее десятилетие, результаты пересадки почки детям существенно отличаются по данным как крупных регистров, так и отдельных центров. Это обусловлено многими факторами, среди которых рассматриваются число операций, выполняемых за год, возраст и/или масса тела ребенка, источники получения донорского органа, проводимая иммуносупрессивная терапия.

Цель работы: провести ретроспективный анализ результатов трансплантации почки детям в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова; оценить частоту осложнений, выживаемость реципиентов и трансплантатов.

Материалы и методы. В период с января 2010 г. по декабрь 2019 г. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 129 трансплантаций почки 122 пациентам: 64 (52%) пациентам мужского пола и 58 (48%) пациентам женского пола, в возрасте от 1 до 17 лет (медиана возраста составила 10,5 [6; 14]) года. Медиана массы тела пациентов составила 24 [16; 39] кг, при этом число детей с массой тела от 7 до 10 кг составило 13 (11%). Выполнено 66 (51,1%) ТП от живого родственного донора, идентичного или совместимого по АВ0, 14 (10,8%) ТП от живого родственного донора, не совместимого по системе АВ0, и 49 (37,9%) ТП от посмертного АВ0-идентичного или АВ0-совместимого донора.

Основными причинами хронической болезни почек 5-й стадии являлись в 57 случаях (46,7%) врожденная аномалия развития мочевой системы, в 15 случаях (12,3%) – кистозная болезнь почек, в 9 случаях (7,4%) – гломерулонефрит, в 5 случаях (4,1%) – типичный гемолитико-уремический синдром, а также в 36 случаях (29,5%) – прочие заболевания, в том числе атипичный гемолитико-уремический синдром, оксалатная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, синдром Альпорта, цистиноз и другие.

В рамках подготовки к трансплантации почки от донора, не совместимого по АВ0, пациентам вводился ритуксимаб в дозировке 375 мг/м² поверхности тела, а также проводились сеансы терапевтического афереза до снижения титра антигрупповых антител до 1 : 8.

Индукция иммуносупрессии проводилась базиликсимабом в дозировке 10 мг/кг на 0-е и 4-е сутки после трансплантации почки у пациентов с массой тела менее 35 кг и 20 мг/кг у пациентов с массой тела более 35 кг, а также метилпреднизолоном в дозировке 300 мг/м² поверхности тела. В одном случае дополнительно использовался тимоглобулин, поскольку пациенту была выполнена третья трансплантация почки (2 предыдущие операции проводились в другом центре). Все пациен-

ты получали трехкомпонентную поддерживающую иммуносупрессивную терапию (такролимус, микофеноловая кислота, метилпреднизолон).

Выживаемость трансплантатов оценивали в отношении двух событий: летального исхода на фоне основного заболевания, а также потери трансплантата в связи с утратой его функции (метод регрессионного анализа выживаемости Каплана–Майера; лог-ранк-критерий Манталя–Кокса). Срок наблюдения составил от 3 месяцев до 10 лет (23 [5; 51,5] месяца).

Результаты. Частота отторжений почечного трансплантата (смешанное антителоопосредованное, клеточное отторжение) за период наблюдения составила 3,3% (4 случая). Частота отторжения в течение первого года после трансплантации составила 0,8%, в течение трех лет – 2,5%, в течение пяти лет – 3,3%. Для лечения клеточного компонента применялась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозировке 400 мг/м² поверхности тела трехкратно один раз в два дня. В случае стероид-резистентного клеточного отторжения применялись антиtimoцитарные антитела в дозировке 2 мг/кг/сут в течение 7–10 дней. Для лечения гуморального компонента отторжения применялся ритуксимаб в дозировке 375 мг/м² поверхности тела, иммуноглобулин в курсовой дозе 2 г/кг в течение 5 дней, а также проводилось от 3 до 5 сеансов терапевтического плазмообмена под контролем уровня анти-HLA антител.

Выживаемость трансплантата почки в течение одного года составила 93%, в течение трех лет – 91%, в течение пяти лет – 88%. За время наблюдения отмечено 9 случаев потери трансплантата (7% от общего числа трансплантаций) в сроки от 1 дня до 3,5 года. Два пациента вернулись на программный гемодиализ, 7 пациентам выполнена ретрансплантация. Причиной потери трансплантата у детей до 12 лет являлись сосудистые осложнения (3 случая), отторжение на фоне несоблюдения режима приема иммуносупрессивной терапии (3 случая) и рецидивы основного заболевания (3 случая).

Выживаемость реципиентов почки в течение одного года составила 98,3%, в течение трех лет – 97,5%, в течение пяти лет – 96,7%. Общая летальность – 4 пациента (3,3%) с функционирующим трансплантатом. Причиной смерти были острое нарушение мозгового кровообращения, отек головного мозга, генерализованная инфекция.

Выводы. Результаты программы детской трансплантации почки в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова соответствуют мировым показателям в отношении 1, 3, 5-летней выживаемости реципиентов и трансплантатов.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ДЕТАМ

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

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Цель: оценка существующего потенциала для удовлетворения регионального спроса на трансплантацию почки детям с учетом их заболеваемости и имеющегося опыта.

Материалы и методы. Трансплантации почек выполнены 44 детям (25 мальчиков и 19 девочек) в возрасте от 6 до 17 лет. Посмертное донорство имело место в 18 и родственное – в 26 (от матери – в 13, от отца – в 11, от сестры – в 1, от бабушки – в 1) случаях. В дотрансплантационном периоде гемодиализом лечились 37 детей, перитонеальным диализом – 2, и без предварительного гемодиализа трансплантация почки выполнена 5 детям. Длительность лечения диализом составила от 1 месяца до 3 лет. Почечная заместительная терапия в дошкольном и младшем школьном возрасте проводилась 10, в старшем школьном возрасте – 34 детям. Вес пациентов был от 12 до 55 кг. Основным заболеванием в 18 случаях был гломерулонефрит, в 19 – дисплазия почек, в 6 – мегауретер, в 1 – синдром Фанкони. Пересадка почки выполнена на общие подвздошные сосуды 14 детям и на наружные подвздошные сосуды – 30. Мочеточниково-мочепузырный анастомоз выполняли на открытом мочевом пузыре по Политано-Лидбеттеру. Иммуносупрессия осуществлялась с использованием циклоспорина или такролимуса, микофенолатов и стероидов. На этапе индукции иммуносупрессии применяли анти-CD-25 антитела. В двух случаях с лечебной целью использовали антитимоцитарный глобулин.

Результаты и их обсуждение. Потребность в почечной заместительной терапии у детей на порядок ниже, чем у взрослых. Основными заболеваниями почек у детей, осложнившимися почечной недостаточностью, были врожденные патологии. При трансплантации отмечены высокие пластические способности тканей. Несмотря на большие размеры почки от взрослого донора, ее удавалось разместить, обеспечив адекватный кровоток. Трансплантация почки от живого донора без предварительного ведения диализа исключала необходимость формирования сосудистого доступа, риск передачи инфекций и других осложнений диализа. Если вес и сосудистый доступ не позволяли проводить гемодиализ, нами проводился перитонеальный диализ. Детям с мочепузырно-мочеточниковым рефлюксом и уроинфекцией выполняли нефруретерэктомию с целью предупреждения сепсиса. У двух девочек 13 и 14 лет (вес 25 и 29 кг) и двух мальчиков 14 и 7 лет (вес 28 и 17 кг) ипсилатеральная нефрэктомия была выполнена одномоментно с трансплантацией через параректальный доступ. У детей была необходимость назначения больших, на килограмм массы тела в сравнении с взрослыми, доз иммуносупрессантов из-за высокой интенсивности метаболизма. Годичная выживаемость реципиентов составила 100%, почечных трансплантатов – 95,3%. Максимальная продолжительность удовлетворительной функции достигла 17 лет, наблюдение продолжается. Также в Центре наблюдается пациентка, успешно родившая здорового ребенка через 11 лет после выполненной нами (в возрасте 17 лет) родственной трансплантации почки.

Выводы. В Донецком трансплантационном центре есть возможность удовлетворения регионального спроса на трансплантацию почек детям.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Вьюнкова Ю.Н., Раппопорт Н.Н., Каабак М.М., Рыбалко А.С., Пыталь А.В.

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

Актуальность. Прогресс в трансплантологии не оказал существенного влияния на отдаленные результаты трансплантации почки у детей. Пятилетнее выживание трансплантатов, полученных от родственников, составляет 74% (1), от трупов – 59% (2).

Цель исследования: изучение возможности улучшить отдаленные результаты трансплантации почки у детей младшего возраста посредством применения различных схем индукции иммуносупрессии (ИС).

Материалы и методы. Изучены результаты первых последовательно выполненных трансплантаций почки у 129 детей в возрасте ≤ 5 лет (средний возраст $2,8 \pm 1,5$ года) в период с ноября 2003 года по январь 2020 года. В зависимости от индукции ИС и вакцинального статуса на момент трансплантации дети были разделены на 4 группы. Различий по параметрам, оказывающим влияние на результаты трансплантаций, выявлено не было.

Результаты. Пятилетняя выживаемость трансплантатов в группе на стандартной ИС составила $74 \pm 7\%$ и оказалась идентична цифрам, полученным в других исследованиях российских авторов. Внедрение алемтузумаба повысило пятилетнюю выживаемость трансплантатов до $79 \pm 5\%$ в основном за счет уменьшения летальности вследствие снижения уровня поддерживающей иммуносупрессии (двукратное снижение CNI + отсутствие стероидов), что привело к уменьшению инфекционных рисков. Введение в практику экулизумаба для профилактики реперфузионного повреждения трансплантата позволило получать стабильную первичную функцию трансплантатов, пятилетнее выживание трансплантатов практически не изменилось – $80 \pm 13\%$. Сочетание индукции ИС алемтузумабом и экулизумабом применяется с 2012 года, средняя продолжительность наблюдения за пациентами составляет четыре года. Полученная в настоящее время четырехлетняя выживаемость трансплантатов в $96 \pm 7\%$ демонстрирует преимущества данной группы и подчеркивает важность соблюдения всей совокупности трансплантационных технологий.

Выводы. Введение в схему индукции ИС алемтузумаба помогает минимизировать поддерживающую терапию за счет отмены стероидов и уменьшения экспозиции CNI. Применение экулизумаба позволяет обеспечить первичную функцию трансплантата и улучшить отдаленные результаты. Полноценная вакцинация, особенно у маленьких детей, является необходимым условием успешной трансплантации.

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У РЕЦИПИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА В НМИЦ ТИО ИМ. АКАД. В.И. ШУМАКОВА

Милосердов И.А.^{1, 2}, Жариков А.А.¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Количество пациентов после трансплантации сердца (ТС) неуклонно растет с каждым годом. Одним из осложнений данного хирургического вмешательства является острое повреждение почек, требующее проведения заместительной почечной терапии, которое приблизительно у 10% больных приводит к развитию терминальной почечной недостаточности. Таким образом, с каждым годом растет число потенциальных кандидатов на трансплантацию почки (ТП) среди пациентов с трансплантированным сердцем.

Последовательная трансплантация почки после трансплантации сердца является одним из возможных методов эффективного лечения больных с сочетанием терминальной застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и терминальной почечной недостаточности.

Цель: изучить клинические результаты трансплантации почки после трансплантации сердца.

Материалы и методы. В исследование включены 10 пациентов в возрасте от 27 лет до 81 года ($50,6 \pm 20,0$). Из них 9 мужчин (90%) и 1 женщина (10%). В период с января 2010 года по март 2017 года в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова пациентам была выполнена ортотопическая трансплантация сердца, в послеоперационном периоде развилось острое повреждение почек. Методом заместительной почечной терапии до трансплантации почки во всех случаях был программный гемодиализ. В период с июня 2010 года по июнь 2020 года всем реципиентам сердца была выполнена последовательная трансплантация почки. Длительность наблюдения реципиентов в послеоперационном периоде после трансплантации почки составила от 8 до 25 ($19,2 \pm 7,7$) дней. После трансплантации почки всем пациентам была продолжена трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия.

Результаты. В одном из первых клинических наблюдений (пациент 27 лет) аллотрансплантация трупной почки была выполнена через 9 суток после ретрансплантации сердца, на 61-е сутки после первичной трансплантации сердца. В связи с хронической дисфункцией почечного трансплантата пациенту была произведена ретрансплантация почки на 334-е сутки после первичной пересадки почки. В последующих наблюдениях пациентам была выполнена успешная последовательная пересадка почки после пересадки сердца. Все пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. За период наблюдения осложнений и развития отторжения трансплантата не выявлено. Функция почечного трансплантата во всех случаях по данным расчетной скорости клубочковой фильтрации методом СКД–ЕРІ – удовлетворительная ($53,5$ мл/мин).

Выводы. Присутствие терминальной сердечной и почечной недостаточности дает возможность выполнения последовательной трансплантации почки у пациентов с трансплантированным сердцем. При удовлетворительной функции сердечного трансплантата возможно выполнение последовательной трансплантации почки с гарантированной начальной функцией почечного трансплантата и удовлетворительными отдаленными результатами.

УРОКИ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ В ДОНЕЦКОМ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ЦЕНТРЕ

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

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Цель: анализ результатов трансплантации почек и оценка перспектив дальнейшей деятельности региональной службы трансплантации органов.

Материалы и методы. С апреля 1986-го по апрель 2020 года в Центре выполнено 735 трансплантаций почек. Средний возраст реципиентов составлял 42,6 года с соотношением мужчин и женщин 1,6 : 1. Дотрансплантационный гемодиализ проводился 703 (95,6%) пациентам, без предварительного диализа трансплантации почек выполнены в 32 (4,4%) случаях, от умерших доноров было 518 (70,5%) трансплантаций, от живых доноров – 217 (29,5%). Для консервации почечных трансплантатов использовали раствор «Кустодиол». Из всех реципиентов 103 были отнесены к группе высокого риска (дети, диабетики, повторные трансплантации и другие). После операции применялись современные стандартные иммуносупрессивные протоколы. Проведен анализ организационной, лечебной, научной и учебной работы Центра.

Результаты. В настоящее время результаты трансплантации почки в Центре аналогичны тем, которые описаны в больших базах данных. Годичная выживаемость реципиентов с высоким риском составила 92,2%. Максимальный срок удовлетворительной функции пересаженной нами почки от посмертного донора превысил 30 лет. Мониторинг продолжается. Максимальное время, прошедшее с момента пересадки почки в Центре до успешных родов у женщин-реципиентов, составило 11 лет. Улучшение результатов трансплантаций связано с накоплением опыта, подготовкой профильных и смежных специалистов, а также оптимизацией междисциплинарного взаимодействия. Специальная подготовка по вопросам трансплантологии включена в учебные планы студентов медицинского университета, начиная с 2017 года. Нынешние студенты через 10–20 лет составят основной трудоспособный класс специалистов, и в том числе организаторов здравоохранения, от которого будет зависеть будущее. В последние два десятилетия трансплантация от посмертных доноров в связи с законодательным введением презумпции «информированного согласия» сократилась с 99,7% до 41,6% случаев. Это существенно снизило доступность трансплантации почек и блокировало развитие трансплантации других органов. Значительное улучшение результатов трансплантаций почек в сочетании со снижением трансплантационной активности вызвало общественный резонанс и требует для разрешения возникшей проблемы скоординированных действий политиков, работников здравоохранения, пациентов и общества в целом. Приоритетом для оптимизации работы Центра является совершенствование материально-технической логистики и административная коррекция региональной модели донорства органов с учетом демографических, психологических, кадровых, географических и других особенностей.

Выводы. Выживаемость пациента и трансплантата после пересадки почки определяется профессиональным опытом и навыками персонала. Уровень трансплантационной активности зависит от общественного мировоззрения и административной поддержки.

13-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ПРИВОЛЖСКОМ ОКРУЖНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ

*Загайнов В.Е., Васенин С.А., Кукош В.М., Липатов К.С., Муртазалиева М.С.,
Рябова Е.Н., Березко Д.Ю., Коняшин А.А.*

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Нижний Новгород

В ФБУЗ «ПОМЦ ФМБА России» с 2006-го по 2019 г. выполнена 281 трансплантация почки. Трансплантация почки от посмертного донора выполнена 182 (64,8%) пациентам, от родственного донора – 99 (35,2%). Мужчин было 149 (53%), средний возраст $37 \pm 5,8$ года; женщин – 132 (47%), средний возраст $38 \pm 6,2$ года. Наиболее частыми причинами развития терминальной почечной недостаточности (ТХПН) были: хронический гломерулонефрит – 205 (73%), поликистоз почек – 20 (7,1%), сахарный диабет 1-го типа – 14 (4,9%). В 8 (2,8%) наблюдениях показанием к трансплантации явилась утрата функции предыдущего трансплантата.

Ранние послеоперационные осложнения возникли у 26 (9,2%) пациентов: в 15 (5,3%) случаях гематома в области трансплантата, в 4 (1,4%) – лимфоцеле в области трансплантата, в 5 (1,8%) – тромбоз сосудов трансплантата, в 2 (0,7%) – частичная несостоятельность уретероцистоанастомоза. В отдаленном периоде у 15 (5,3%) пациентов сформировалась стриктура уретероцистоанастомоза, что потребовало в 9 (3,2%) случаях выполнения пластической операции, а в 6 (2,1%) – стентирования мочеточника трансплантата. В раннем послеоперационном периоде умерло 5 (1,7%) пациентов, в отдаленные сроки после операции – 11 (3,9%) больных. Выживаемость пациентов по Каплану–Майеру составила: через 1 месяц – 98%, 1 год – 97%, 5 лет – 94%, 10 лет – 91%. Рецидив ТХПН в трансплантате был выявлен у 22 (7,8%) пациентов. Выживаемость трансплантата по Каплану–Майеру составила: через 1 месяц – 99%, 1 год – 98%, 5 лет – 94%, 10 лет – 82%.

В отдаленные сроки после трансплантации онкологическая патология развилась у 8 (2,8%) пациентов: саркома Капоши – 3 (1,1%), рак кожи – 2 (0,7%), рак легкого – 1 (0,35%), рак молочной железы – 1 (0,35%), рак шейки матки – 1 (0,35%). Диагностика онкологического заболевания потребовала коррекции иммуносупрессивной терапии. Были отменены микофенолаты, и в схему введен ингибитор пролиферативного сигнала (эверолимус). Один (0,35%) пациент получал монотерапию эверолимусом в связи с прогрессированием саркомы Капоши. Базовая схема иммуносупрессивной терапии наиболее часто была трехкомпонентной, включающей глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина (ИКН) и микофенолаты. 198 (70,5%) пациентов получали такролимус, из них 103 (41%) – пролонгированную форму, 79 (28%) больных – циклоспорин. У 12 (4,3%) пациентов применялся эверолимус в связи развитием токсичности ИКН. При планировании беременности отменялись микофенолаты. Беременность развилась у 5 (1,8%) пациенток в сроки от 1 года до 7 лет после трансплантации почки с последующим благополучным родоразрешением. У 1 (0,35%) пациентки через 4 года после родов отмечен рецидив ТХПН.

Таким образом, анализ полученного опыта позволяет совершенствовать операционную тактику, лечение послеоперационных осложнений, а также своевременно корректировать иммуносупрессивную терапию.

АНАЛИЗ ПРИЧИН РАННИХ ПОТЕРЬ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ПОСМЕРТНЫХ ДОНОРОВ

Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Кантария Р.О., Ватазин А.В., Пасов С.А.

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

Трансплантация почки (ТП) от посмертного донора в течение многих лет продолжает оставаться основным видом трансплантационной помощи пациентам с хронической болезнью почек 5-й стадии.

Несмотря на существенные достижения в клинической трансплантологии, часть пересаженных органов перестают функционировать и удаляются в раннем посттрансплантационном периоде. В то же время данные потери нередко не учитываются, а выживаемость ренальных трансплантатов анализируется с момента выписки пациента из стационара с функционирующим трансплантатом или начиная с 1 мес. послеоперационного периода.

Целью исследования было изучение причин ранних потерь ренальных трансплантатов при трансплантации почки от посмертных доноров. В анализ включены 697 пациентов, которым в одном центре было выполнено 728 ТП от посмертных доноров в 2003–2019 гг. Ранней потерей трансплантата считался возврат на диализ (с/без необходимости трансплантатэктомии) в течение 3 мес. после ТП.

Всего произошло 64 ранних потери после 728 ТП (8,8%). Из них в 33 случаях (51,6%) наблюдались первично не функционирующие трансплантаты (ПНТ). Из 33 ПНТ в 10 случаях (30,3%) имелись тромбозы магистральных сосудов трансплантата, в 8 (24,2%) – тромботическая микроангиопатия (ТМА) различной этиологии, в 4 (12,1%) – повторные разрывы трансплантата, в 8 (24,2%) – тяжелый острый тубулярный некроз без восстановления функции или донорский нефросклероз, в 2 (6,1%) – кортикальный некроз без нарушения проходимости магистральных сосудов, в 1 случае (3%) – апостематозный пиелонефрит трансплантата. В 31 случае ранних потерь трансплантаты не относились к группе ПНТ. Причинами их потерь были: смерть с функционирующим трансплантатом – у 12 пациентов (38,7%), первичная хроническая трансплантационная нефропатия (донорский нефросклероз) – у 7 (22,6%), ТМА – у 6 (19,3%), в том числе ТМА на фоне гуморального отторжения у одного реципиента и атипичный ГУС *de novo* – еще у одного, хирургические и урологические осложнения – у 3 (9,7%), некупируемое отторжение – у 2 (6,4%), апостематозный пиелонефрит – у 1 (3,2%) пациента. Причинами смерти с работающим трансплантатом были инфекции (6 пациентов), сердечно-сосудистые осложнения (3) и другие причины (3).

Таким образом, отторжение не является главным этиологическим фактором ранних потерь ренальных трансплантатов. В случае ПНТ большую роль играют сосудистые причины – тромбозы магистральных сосудов и тромботическая микроангиопатия, а также качество донорского органа. Основными причинами потерь ренальных трансплантатов, которые не были первично не функционирующими, являются смерть с функцией по причине инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений, первичная ХТН и тромботическая микроангиопатия.

ОПЫТ ПОВТОРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДОНОРСКОЙ ТРУПНОЙ ПОЧКИ В КУЗБАССЕ

Пиминова Т.А., Шашнев В.А.

ГАОУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово

Кузбасский центр трансплантации почки является одним из пионеров отечественной клинической трансплантологии, накоплен значительный опыт, разработаны и внедрены различные методы лечения. Объемы трансплантации почки в регионе с 2016 г. – 271 донорская почка, из них 22 случая повторной трансплантации почки (7,5%). В листе ожидания доля пациентов для повторной трансплантации почки с каждым годом увеличивается, в регионе прирост до 7%.

В группе пациентов с повторной пересадкой почки средний возраст составил 43,4 года; распределение по полу: женщины – 11 (50%); мужчины – 11 (50%); распределение по основной патологии: хронический гломерулонефрит – 14 человек (63,6%), аномалия развития мочевой системы – 4 (18,1%), поликистозная болезнь почек – 2 (9,1%), сахарный диабет 1-го типа – 1 (4,6%), синдром Альпорта – 1 (4,6%).

Средний период функционирования почечного трансплантата составил 2,6 года. Причины удаления первичного почечного трансплантата: некупируемый острый криз отторжения (IIb, III тип по Banff) – 12 случаев (54,6%); 2 случая тромбоза почечных сосудов (9%); в 8 случаях (36,4%) трансплантат не удалялся, угасание функции почки (СКФ по EPI < 15 мл/мин/1,73 м²). Средний период ожидания повторной трансплантации составил 2,5 года. В группе – додиализная повторная трансплантация в 7 случаях (31,8%), диализная у 15 пациентов (68,2%). Во всех случаях одnogруппная трансплантация донорской трупной почки, отрицательный лимфоцитотоксический тест. Уровень PRA в группе варьировался от 0 до 35%. Применялась стандартная 4-компонентная иммуносупрессия: базиликсимаб, такролимус или циклоспорин, майфортик, преднизолон по схеме. В послеоперационном периоде концентрация ингибиторов кальциневрина подбирается в доверительном диапазоне в зависимости от периода наблюдения. У 5 пациентов (22,7%) с целью лечения острого криза использовался антилимфоцитарный глобулин с положительным эффектом.

В раннем послеоперационном периоде у 1 пациента (4,5%) диагностирован тромбоз почечных сосудов трансплантата, что требовало удаления последнего. У 4 пациентов (18,2%) в течение первого месяца развился некупируемый острый криз отторжения (IIb, III тип по Banff), что также потребовало удаления трансплантата. В отдаленном периоде у 17 человек (77,3%) стабильная функция: 5 пациентов с СКФ по EPI от 85 до 60 мл/мин (C2); 7 – СКФ от 58 до 47 мл/мин (C3a); 3 – СКФ от 43 до 36 мл/мин (C3b); 2 – СКФ от 25 до 20 мл/мин (C4).

Небольшое количество наблюдений не позволяет сравнить частоту развития острого криза отторжения при первичной и повторной трансплантации почки. При анализе историй болезни пациентов с повторной пересадкой складывается впечатление о большей частоте острых кризов, но применение антилимфоцитарного глобулина позволяет их успешно купировать. Повторная трансплантация донорской почки – оптимальный вариант заместительной почечной терапии.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ПОСТОЯННОЙ ТЕРАПИИ АНТИ-С5 МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Милосердов И.А.^{1, 2}, Сайдулаев Д.А.¹, Каранитьян А.Р.

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является весьма редким заболеванием, частота встречаемости в России составляет от 2 до 7 случаев на 100 000 населения. Сложность диагностики, обусловленная зачастую стертой клинической картиной, необходимостью генетического исследования в конечном итоге приводит к прогрессированию поражения почек вплоть до терминальной стадии. Остается дискуссионным вопрос трансплантации почки пациентам с аГУС, поскольку в 70% случаев на ранних этапах регистрировался возврат основного заболевания в связи с отсутствием патогенетической терапии. Появление моноклональных антител к С5-компоненту комплемента изменило подход к лечению пациентов с аГУС в пред- и посттрансплантационном периодах.

Цель исследования: оценка отдаленных результатов трансплантации почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

Материалы и методы. В период с февраля 2015 года по ноябрь 2019-го на базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 11 трансплантаций почки от посмертного донора пациентам с терминальной стадией поражения почек в исходе атипичного гемолитико-уремического синдрома.

Результаты. В исследовании приняли участие 11 пациентов, 5 мужчин и 6 женщин (в том числе 3 детей) в возрасте от 5 до 40 лет на момент операции (средний возраст 18 лет).

Средний срок нахождения пациентов на заместительной почечной терапии составил 3 года. 9 пациентов находились на программном гемодиализе, 1 пациент – на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе. 2 пациентам выполнена ретрансплантация почки, причиной потери функции предшествующего трансплантата являлся рецидив аГУС. В 5 случаях по результатам генетического исследования подтверждена мутация гена CFH, в 2 случаях выявлены аутоантитела к регуляторному фактору H, в 4 случаях обследование на предмет наличия мутации генов системы комплемента не проводилось. Всем пациентам проводилась патогенетическая терапия моноклональными антителами к С5-компоненту комплемента, при этом 4 пациентам терапия проводилась за 3–9 месяцев до момента операции, 7 пациентам – непосредственно в периоперационном периоде по следующей схеме: перед реперфузией трансплантата, на 1-е и 7-е сутки после трансплантации и далее поддерживающая терапия каждые 14 дней.

Индукция иммуносупрессии 9 пациентам проводилась препаратом анти-CD20⁺-моноклональных антител в стандартных дозах, 2 пациентам – с применением иммуноглобулина анти-тимоцитарного, учитывая наличие предрасполагающих антидонорских антител. Все пациенты получали трехкомпонентную базовую иммуносупрессию (ингибитор кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты, метилпреднизолон). Во всех случаях функция трансплантата немедленная, в посттрансплантационном периоде клинических и лабораторных данных за наличие рецидива аГУС не выявлено. По данным лабораторных исследований, в период с фев-

раля по апрель 2020 года скорость клубочковой фильтрации у всех реципиентов составила не менее 60 мл/мин/м². Эпизодов острого отторжения трансплантата за весь период наблюдения не отмечалось.

Выводы. Применение моноклональных антител к C5-компоненту комплемента у пациентов с аГУС в периоперационном периоде повышает выживаемость нефротрансплантатов, снижает риск рецидива аГУС в трансплантате. Отдаленные результаты трансплантации почки у пациентов с аГУС на фоне применения патогенетической терапии не отличаются от таковых у реципиентов почки без аГУС.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА КАК МЕТОД ПОДГОТОВКИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

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

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Введение. Ожирение является всемирной пандемией и главной проблемой для системы здравоохранения во всем мире. Наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа ожирение является одним из основных факторов риска развития терминальной стадии заболевания почек. Кроме этого, избыточный вес – известный фактор риска осложнений после различных хирургических вмешательств. У реципиентов с индексом массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м² после трансплантации почки выше риск отсроченной функции трансплантата, острого отторжения трансплантата, развития раневой инфекции, метаболических расстройств, связанных с лишним весом. Золотым стандартом лечения ожирения является бариатрическая хирургия. Наиболее современным и безопасным видом бариатрического оперативного вмешательства считается лапароскопическая продольная резекция желудка, которая является операцией выбора при лечении морбидного ожирения у пациентов с хронической болезнью почек во всем мире.

Материалы и методы. В связи с наличием морбидного ожирения всем пациентам из листа ожидания на трансплантацию почки от посмертного донора было рекомендовано снижение веса с помощью консервативных методов лечения (диета, дозированная физическая активность). При неэффективности предложено оперативное лечение в объеме лапароскопической продольной резекции желудка. С сентября 2018 года по июнь 2019 года в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выполнено 16 лапароскопических продольных резекций желудка.

Результаты. В исследовании приняли участие 16 пациентов: 7 мужчин и 9 женщин в возрасте от 31 до 63 лет (медиана 48 лет). Медиана индекса массы тела до операции составила 40,6 кг/м² и колебалась от 33,3 до 60,6 кг/м². Всем пациентам выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка с использованием линейного степлера. Длительность операции составила от 75 до 225 минут (медиана 125 минут). После резекции все пациенты были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Медиана длительности пребывания в ОРИТ составила 20 часов. Продолжительность пребывания в стационаре составила 6–21 койко-дней (медиана 11 дней). В течение 3 месяцев после операции ИМТ варьировал от 30,1 до 48,9 кг/м² и достоверно снизился (медиана 34,4 кг/м²), ($p = 0,0021$) по сравнению с исходными показателями. Все пациенты с ИМТ < 30 кг/м² были включены в лист ожидания на трансплантацию почки от посмертного донора. Хирургические осложнения отмечены у 2 пациентов: в 1 случае (6,25%) выявлена несостоятельность механического шва по линии резекции на 3-и сутки после операции, что потребовало выполнения лапаротомии, санации брюшной полости и ушивания дефекта стенки желудка, в 1 (6,25%) случае сформировалась послеоперационная вентральная грыжа в месте стояния троакара через 5 месяцев после операции. 3 (18,75%) пациентам с ИМТ < 30 кг/м² успешно выполнена трансплантация почки.

Выводы. Лапароскопическая резекция желудка представляет собой эффективный и относительно безопасный метод подготовки пациентов с морбидным ожирением, находящихся на программном гемодиализе, к трансплантации почки.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА КАК ЭТАП ПОДГОТОВКИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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

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

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

Актуальность. Консервативные методы лечения морбидного ожирения неэффективны у диализных пациентов, поэтому возможность выполнения трансплантации почки и повышения качества жизни у них ограничены. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м² возрастает количество осложнений, уменьшается выживаемость трансплантата в сравнении с пациентами с ИМТ меньше 30 кг/м².

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение хирургического лечения двух пациентов с морбидным ожирением и ХБП 5-й стадии. Оба получали заместительную почечную терапию ГД, и в 2018 году им была выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка, как этап подготовки к трансплантации почки. Через год обоим пациентам была выполнена трансплантация почки.

Пациент Е., 49 лет. Хронический гломерулонефрит. ХБП-5. ЗПТГД с 2014 г. с экзогенно-конституциональным (первичным) ожирением I степени (ИМТ 32,0 кг/м², избыточная масса тела 33,9 кг. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II стадии; ГЛЖ; дислипидемия; вторичный гиперпаратиреоз; гонартроз обеих нижних конечностей.

Пациент З., 39 лет. Хронический гломерулонефрит. ХБП-5. ЗПТГД с 2011 г. с экзогенно-конституциональным (первичным) ожирением III степени (ИМТ 40,6 кг/м², избыточная масса тела 58,1 кг). Сопутствующая патология: анемия легкой степени тяжести; гипертоническая болезнь III стадии; ГЛЖ; дислипидемия; сахарный диабет 2-го типа, компенсация на фоне терапии; вторичный гиперпаратиреоз; гонартроз обеих нижних конечностей.

Оба пациента неоднократно предпринимали попытки снижения массы тела: диета, физическая активность, однако длительно удерживать результат не удавалось. Физическая активность была ограничена в связи с выраженными болями в коленных суставах.

Результаты. Через 3 месяца после выполнения лапароскопической продольной резекции желудка потеря веса у пациента Е. составила 22 кг, у пациента З. – 25 кг (табл.). Регресс ассоциированных с избыточной массой тела заболеваний, снижение АД, купирование болевого синдрома в коленных суставах позволили увеличить физическую активность для поддержания отрицательного энергетического баланса. В течение года после бариатрической операции обоим пациентам была выполнена трансплантация почки. Получали 3-компонентную иммуносупрессию: ИКН, ММФ, глюкокортикостероиды. Выписаны с удовлетворительно функционирующим трансплантатом, наблюдаются амбулаторно.

Таблица

**Динамика индекса массы тела, биохимических показателей крови
после продольной резекции желудка и трансплантации почки**

Показатель	Пациент Е.	Пациент З.
ИМТ (кг/м ²) до лапароскопической резекции желудка	32,0	40,6
ИМТ через 3 месяца после резекции желудка	26,3	33,8
ИМТ на момент выполнения трансплантации	25,4	32,1
ИМТ через 3 месяца после трансплантации	24,3	28,4
ИМТ через 6 месяцев после трансплантации	24,2	26,5
Креатинин (мкмоль/л) до выполнения резекции желудка	1024	1107
Креатинин через 3 месяца после резекции	899	999
Креатинин на момент выполнения трансплантации	901	989
Креатинин через 3 месяца после трансплантации	158	133
Креатинин через 6 месяцев после трансплантации	136	129
Мочевина (ммоль/л) до резекции желудка	26,6	25,2
Мочевина через 3 месяца после резекции	11,7	21,4
Мочевина на момент выполнения трансплантации	15,2	20,5
Мочевина через 3 месяца после трансплантации	10,5	8,9
Мочевина через 6 месяцев после трансплантации	8,2	6,2

Выводы. После выполнения бариатрической операции пациентам с ХБП-5, имевшим ранее противопоказания к выполнению трансплантации почки, отмечено стойкое снижение веса, повышение эффективности процедур заместительной почечной терапии, улучшение показателей белкового обмена, профилактика и коррекция СД 2-го типа, нормализация артериального давления. Целесообразно изучение приоритета выполнения трансплантации почки у пациентов с ожирением. Полученные результаты позволяют рассматривать лапароскопическую продольную резекцию желудка как эффективный метод подготовки пациентов с морбидным ожирением и ХБП-5 к трансплантации почки и улучшению качества жизни.

КОРРЕЛЯЦИЯ ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ПОЧЕЧНОМ ТРАНСПЛАНТАТЕ У ДЕТЕЙ

Эктов Д.Б.¹, Пыков М.И.³, Валов А.Л.¹, Кушнир Б.Л.¹, Молчанова М.С.²

¹ РДКБ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Цель исследования: выявить изменения индексов резистентности (ИР) и пульсативности (ИП) при различных патоморфологических изменениях в почечном трансплантате у детей.

Материалы и методы. Проанализированы 207 биопсий и ультразвуковых исследований (УЗИ) 129 трансплантатов у детей в возрасте от 5 лет до 17,6 года (средний возраст $12,5 \pm 2,8$), которым в 2009–2018 гг. выполнена аллогенная трансплантация трупной почки. Чрескожные пункционные биопсии и УЗИ проводились от 0,7 до 78,9 месяца после трансплантации. ИР и ИП измерялись на уровне общей почечной артерии и междольковых артерий за сутки до биопсии.

Результаты морфологических исследований разделены на 5 групп: 1-я – патологических изменений нет, 2-я – морфологические признаки кальциневриновой токсичности, 3-я – пограничное повреждение ткани трансплантата, 4-я – острое и хроническое отторжение трансплантата, 5-я – морфологические изменения, не связанные с лекарственным или иммунологическим влиянием на трансплантат (бактериальный нефрит, рефлюкс-нефропатия, гипертонический артериолосклероз, нефрокальциноз).

Результаты. Значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 1, 2, 3, 4, 5-й группах были 98 ± 32 ; $81,1 \pm 35$; $84,1 \pm 30,2$; $66 \pm 28,4$; $72,4 \pm 34$ мл/мин/1,73 м² соответственно. Значения ИР на уровне общей почечной артерии в 1, 2, 3, 4, 5-й группах составляли $0,67 \pm 0,07$; $0,67 \pm 0,09$; $0,68 \pm 0,07$; $0,65 \pm 0,07$; $0,64 \pm 0,07$ соответственно. Значения ИП на уровне общей почечной артерии в 1, 2, 3, 4, 5-й группах составляли $1,34 \pm 0,3$; $1,36 \pm 0,34$; $1,38 \pm 0,32$; $1,28 \pm 0,23$; $1,25 \pm 0,24$ соответственно. Средние значения ИР на уровне междольковых артерий в 1, 2, 3, 4, 5-й группах были $0,62 \pm 0,1$; $0,61 \pm 0,09$; $0,60 \pm 0,06$; $0,57 \pm 0,08$; $0,57 \pm 0,07$ соответственно. Значения ИП на уровне междольковых артерий в 1, 2, 3, 4, 5-й группах были $1,15 \pm 0,2$; $1,13 \pm 0,34$; $1,15 \pm 0,21$; $1,16 \pm 0,35$; $1,1 \pm 0,23$ соответственно.

Интимальный артериит выявлен в 56% трансплантатов только 4-й группы. Фиброз интимы мелких артерий в 1, 2, 3, 4, 5-й группах определялся в 38, 65, 52, 66, 78% трансплантатов соответственно. Артериологиалиноз в 1, 2, 3, 4, 5-й группах выявлен у 23, 75, 24, 34, 67% трансплантатов соответственно. СКФ в 1-й группе была достоверно выше, чем в 4-й и 5-й ($p < 0,05$). Достоверных различий СКФ в 1, 2, 3-й группах не выявлено ($p > 0,05$). Значения ИР, ИП на уровне общей почечной артерии достоверно ниже в 4-й и 5-й группах ($p < 0,05$). Средние значения ИР и ИП на уровне междольковых артерий во всех группах статистически не различались.

Выводы. Проведенный сравнительный анализ доплерографических показателей ИР, ИП с различными морфологическими изменениями в почечном трансплантате при сохраненной депурационной функции выявил снижение этих показателей в 4-й и 5-й группах. Возможно, снижение индексов, отражающих периферическое сопротивление сосудов, связано со снижением эластичности сосудистой стенки мелких артерий и артериол, выявленным при морфологическом исследовании трансплантатов.

УРЕТЕРОВЕЗИКОСТОМИЯ НАТИВНОГО МОЧЕТОЧНИКА КАК МЕТОД КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДЕРИВАЦИИ МОЧИ У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Жаманчиев Э.К., Каабак М.М., Раппопорт Н.Н., Рыбалко А.С.

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

Введение. Число детей с терминальной почечной недостаточностью растет с каждым годом. В России потребность в детской трансплантации почки составляет около 300 операций ежегодно, выполняется около 100 операций. Установлено, что наиболее частой причиной развития терминальной почечной недостаточности у детей являются врожденные аномалии развития, среди которых значительную часть составляют обструктивные уropатии, в том числе такие формы, которые приводят к «сморщиванию» мочевого пузыря и развитию микроцистиса. Отсутствие достаточного физиологического резервуара для мочи, нарушения своевременного опорожнения мочевого пузыря, в свою очередь, приводят к осложнениям в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса, инфекциям мочевыводящих путей, острых пиелонефритов в посттрансплантационном периоде. В мировой практике описаны и предложены разные варианты решения вышеуказанных проблем, такие как уретерокутанеостомия донорского мочеточника в различных вариациях, одномоментное формирование кондуита вместе с трансплантацией почки, увеличивающая цистопластика. Однако вышеперечисленные методики имеют свои отрицательные стороны, побудившие нас искать альтернативу.

Материалы и методы. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России располагает опытом 6 трансплантаций почки с формированием уретеровезикутанеостомии нативного мочеточника детям с нарушенными резервуарными и эвакуаторными функциями мочевого пузыря. Донорский мочеточник соединялся с мочевым пузырем реципиента. Антирефлюксные методики применялись в зависимости от размеров и структуры стенки мочевого пузыря. Дистальная культя одного из нативных мочеточников выводилась на кожу в виде губовидного свища.

Результат. При использовании данной методики решается вопрос контролируемой деривации мочи, улучшается качество жизни пациента, снижаются послеоперационные осложнения, что в конечном итоге напрямую влияет на продолжительность функционирования трансплантата.

Вывод. Предложенная методика деривации мочи у пациентов с нарушениями функций мочевого пузыря должна быть в арсенале специалистов, занимающихся трансплантацией почек. Данная методика позволяет обезопасить врача и пациента от нежелательных осложнений в виде острых задержек мочеиспускания, застоя мочи, высокого давления в мочевом пузыре, патологического заброса мочи в лоханку, а следовательно, является профилактической мерой совокупных факторов повреждения трансплантата.

РЕАНИМАЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКМО ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ОСТАНОВКЕ СЕРДЦА НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛИЕМИИ

*Рыбалко А.С., Пыталь А.В., Беджиев А.Р., Попа А.В., Каабак М.М.,
Раннопорт Н.Н.*

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

Введение. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) применяется в различных областях детской интенсивной терапии с 1972 г. Одним из направлений является ЭКМО-реанимация при рефрактерной остановке сердца на фоне жизнеугрожающих аритмий, позволяющая увеличить выживаемости пациентов до 42% по сравнению со стандартным протоколом сердечно-легочной реанимации (СЛР). Применение ЭКМО во время СЛР обеспечивает гемодинамическую и вентиляционную поддержку немедленно и в ранний постреанимационный период до стабилизации состояния. Описанный клинический случай демонстрирует успешное проведение СЛР с применением ЭКМО у ребенка 2 лет 6 месяцев.

Материалы, методы и результаты. Мальчик 21.09.2016 года рождения, дисплазия почек, перитонеальный диализ с 28.10.2016. Длительная уремия привела к формированию хронической надпочечниковой и дыхательной недостаточности, трахеотомия 06.11.2018. Трансплантация почки от ABOi бабушки – донор AB(IV), реципиент O(I) – 25.03.2019, вес на момент операции 6,44 кг, рост 71 см, BSA 0,34 м². Индукция иммуносупрессии (ИС) алемтузумаб + экулизумаб, поддерживающая ИС такролимус + ММФ. Во время операции возникла остановка сердца на фоне гиперкалиемии 9–12 ммоль/л. Стандартные реанимационные мероприятия без эффекта, выполнено подключение вено-артериальной ЭКМО через правый каротидный доступ, на фоне непрямого массажа сердца. Параметры гемодинамической поддержки: поток 1,47–2,9 л/мин/м², 4500–6000 об/мин. Операция завершена лапаростомией с целью снижения давления в брюшной полости. В течение первых суток отмечались нарушения ритма: 2 эпизода желудочковой тахикардии, требующие проведения кардиоверсии на фоне ЭКМО. Лечение полиорганной недостаточности потребовало применения 2 сеансов плазмообмена на 1-е и 2-е сутки, 3 сеансов гемосорбции с применением картриджей CytoSorb и LPS-адсорберов. Для заместительной почечной терапии применялся продленный вено-венозный гемодиализ. ЭКМО прекращена на 6-е сутки, брюшная полость закрыта на 7-е сутки, диализ прекращен на 25-е сутки.

Обсуждение и выводы. Применение ЭКМО обеспечивает быстрое восстановление доставки кислорода к тканям во время СЛР и позволяет безопасно провести больного в раннем периоде после реанимации при развитии жизнеугрожающих ситуаций. Основной причиной неблагоприятных исходов после ЭКМО-СЛР является развитие полиорганной недостаточности. Комбинированное применение методик экстракорпоральной терапии позволило стабилизировать состояние ребенка и лечить полиорганную недостаточность на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации. Во время проведения ЭКМО не отмечалось осложнений, связанных с частым подключением в экстракорпоральный контур плазмофильтров или сорбционных колонок. Совместное применение ЭКМО и экстракорпоральных технологий является безопасным и требует дальнейшего изучения.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКУЛИЗУМАБА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

*Трофимова А.Г., Чернявская А.С., Раппопорт Н.Н., Каабак М.М.,
Рыбалко А.С., Вьюнкова Ю.Н.*

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

У детей младшего возраста стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) как причина развития терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) встречается в 23% (± 15) случаев и требует трансплантации почки. Вероятность рецидива СРНС одинаково высокая у пациентов с известной мутацией, например NPHS1, NPHS2, ACTN4, CD2AP, TRPC6, PLC ϵ 1, MOY1E, IFN2, WT1 и LMX1B, или без выявленной мутации. При отсутствии мутации рецидив СРНС, как правило, происходит раньше, в результате действия циркулирующего олигопептида. У пациентов с мутацией рецидив СРНС происходит вследствие образования антител против компонентов гломерулярного фильтра, ранее не известных иммунной системе реципиента.

В патогенезе многих форм СРНС ключевую роль играет система комплемента, состоящая из растворимых или мембраносвязанных молекул, в основном зимогенов, активируемых посредством строго регулируемого протеолитического каскада. Активация комплемента происходит тремя путями: классическим, альтернативным и лектинсвязывающим маннозу. Экулизумаб, моноклональное антитело, действующее на терминальный каскад комплемента, предотвращая образование C5a, C5b, и C5b-9, используется нами для профилактики реперфузионной травмы начиная с 2012 года.

С августа 1994 г. по март 2020 г. мы выполнили 68 трансплантаций почки 65 детям, средний возраст дебюта СРНС 1,5 года ($\pm 0,5$ года), на разных схемах иммуносупрессии (ИС): 59 трансплантаций проведены на бесстероидном протоколе, с поддерживающей ИС ММФ + CNI, из них 28 трансплантаций выполнены после завершения вакцинации с индукционной ИС алемтузумаб и экулизумаб (группа V + A + E), 31 трансплантация – с индукционной ИС алемтузумаб (группа A). По стандартной схеме (индукция базиликсимаб либо тимоглобулин, поддерживающая ИС ММФ + CNI + KC) выполнено 9 трансплантаций (группа St). Пятилетнее выживание трансплантатов составило 100% в группе V + A + E, 80% в группе A ($p = 0,005$ в сравнении с V + A + E) и 76% в группе St ($p = 0,004$ в сравнении с V + A + E). Рецидивы СРНС были у 6 пациентов: по 2 в каждой из групп. Пациенты групп A и St потеряли трансплантаты через 3–8 лет после рецидива СРНС. У двух пациентов с рецидивом СРНС группы V + A + E получено снижение протеинурии с 6 и 12 г/сут до 0,5 через 8 и 40 недель соответственно после длительного назначения экулизумаба с целью лечения рецидива СРНС.

Деплеция лимфоцитов алемтузумабом приводит к снижению вероятности рецидивирования СРНС в три раза. Блокада терминального отдела комплемента экулизумабом для профилактики реперфузионной травмы приводит к значительному повышению выживаемости трансплантатов. Длительное применение экулизумаба позволяет достичь ремиссии рецидива СРНС в трансплантате.

ОЦЕНКА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРЫ, ВЫЯВЛЕННОЙ В БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИХ АНАЛИЗАХ МОЧИ У ДЕТЕЙ ДО И ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

Мартыненко А.В.¹, Подопризора И.В.², Валов А.Л.¹, Федорова Н.И.¹,
Эктов Д.Б.¹, Яшина Н.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «РУДН», Москва

Цель исследования: оценить частоту возникновения инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у детей в почечных трансплантатах после аллогенной трансплантации трупной почки (АТП) и частоту встречаемости различных видов грамотрицательной флоры в образцах мочи.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Российской детской клинической больницы (ОСП РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова») г. Москвы в отделении по пересадке почки, в период с января 2017 г. по сентябрь 2019 г. В исследование было включено 63 ребенка, которым было проведено 68 АТП. Возраст детей составлял от 5 лет до 17,4 года (средний возраст $12,2 \pm 2,78$), из них 26 девочек (41%) и 37 мальчиков (59%). С целью исследования забор мочи (при ее наличии) у пациентов проводился при поступлении в клинику, в первые сутки после трансплантации, через неделю, через месяц и полгода после АТП.

Результаты. При бактериологическом исследовании рост представителей грамотрицательной флоры был получен в 33% образцах мочи, взятых от пациентов с клиническими проявлениями ИМП. Клинически значимой концентрацией при обследовании пациентов с целью дальнейшего лечения ИМП, с подтвержденной клинической картиной, считали 10^4 КОЕ/мл. До трансплантации органа из образцов мочи чаще всего выделяли *Klebsiella pneumoniae* – 10%, *E. coli* – 10%, *Pseudomonas aeruginosa* – 8%. При посеве мочи в первые сутки после АТП были выявлены *Pseudomonas aeruginosa* – 5%, *E. coli* – 3%, *Klebsiella pneumoniae* – 2%. Через 7 дней после АТП были обнаружены: *E. coli* – 11%, *Pseudomonas aeruginosa* – 10%, *Klebsiella pneumoniae* – 7%. На 30-е посттрансплантационные сутки при исследовании образцов мочи были обнаружены: *E. coli* – 16%, *Pseudomonas aeruginosa* – 14%, *Klebsiella pneumoniae* – 13%. Через полгода после АТП был получен рост: *Klebsiella pneumoniae* – 13%, *E. coli* – 9%, *Pseudomonas aeruginosa* – 6%.

Выводы. Диагностика ИМП после трансплантации почки является одной из нелегких задач, так как в ранней стадии инфекцию легко принять за острое отторжение, а в случае инфекции она же и может стать причиной отторжения почки. В зависимости от периода забора образцов мочи после АТП доминирование видов микроорганизмов может меняться. Ведущая роль в развитии ИМП принадлежит таким микроорганизмам, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*. Своевременная диагностика и адекватная антибиотикотерапия позволяют уменьшить риск развития инфекционных поражений органа и увеличить выживаемость почечного аллотрансплантата.

ДАННЫЕ ПО ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Шепелева Ю.Б.¹, Барканова О.Н.², Сапожников А.Д.^{1, 2}

¹ Филиал в г. Волжском ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Цель работы: оптимизация антибактериальной терапии инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Методика исследования. Ретроспективно были проанализированы истории болезни 164 пациентов, перенесших трансплантацию почки за период с 2012-го по 2017 г. Средний возраст 41,1 (18–63) года. Мужчин – 97 (59,1%), женщин – 67 (40,9%).

Анализировались результаты исследования биоматериалов пациентов: моча, раневое отделяемое, содержимое дренажей, кровь, мокрота. Забор материала осуществлялся по общепринятым стандартам. Идентификация и определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводились диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона агар, гемокультуры культивировались в аппарате Bactec. Анализировалась чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Результаты исследования и обсуждение. За исследуемый период времени инфекционные осложнения раннего послеоперационного периода были диагностированы у 28% пациентов. Среди них: инфекции мочевыводящих путей – у 20,7% пациентов, инфекции области хирургического вмешательства – у 10,9% пациентов, бактериемия была выявлена у 2,4%, инфекция нижних дыхательных путей – у 0,6% пациентов.

Всего было выделено 86 штаммов возбудителей. Преобладала грамотрицательная флора: 48 штаммов (55,8%) девяти видов. Самый частый представитель – *E. coli* – 25,6% от общего числа патогенов, подавляющее большинство получено из посевов мочи. Грамположительных бактерий было выделено 38 штаммов четырех видов (44,2% от всех возбудителей). *Enterococcus* – 26,7%, *Staphylococcus aureus* – 8,4% возбудителей, *Staphylococcus epidermidis* – 6,9% штаммов.

При анализе чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам было выявлено, что среди энтеробактерий чувствительность к меропенему сохранили 100% штаммов, к амикацину – 83,3%, цiproфлоксацину – 42,8% штаммов. К цефотаксиму резистентны 94,1% штаммов.

Pseudomonas aeruginosa: резистентность к цефтазидиму 50%, к цефепиму – 100%, к цiproфлоксацину – 100%, к гентамицину – 50%.

Acinetobacter baumannii резистентны к цефтазидиму и цефепиму в 100% случаев. К гентамицину сохранили чувствительность 50% возбудителей. К меропенему были чувствительны все выделенные штаммы.

Enterococcus: к цiproфлоксацину резистентны 93,3% штаммов. Все выделенные штаммы сохраняют чувствительность к ванкомицину.

Staphylococcus aureus: MRSA 28,6% штаммов. К ванкомицину и линезолиду были чувствительны все штаммы.

Staphylococcus epidermidis: MRSE 66,73%. Резистентных к ванкомицину и линезолиду штаммов не обнаружено.

Заключение. Отмечен рост резистентности грамотрицательной флоры к самым часто назначаемым антибактериальным препаратам: цефалоспорином III поколения, фторхинолонам II поколения. ЦС III утратили актуальность при лечении инфекций у реципиентов почечного трансплантата.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Чичагова Н.А.^{1, 2}, Гоголев Д.В.^{1, 2}, Ананьев А.Н.^{1, 2}, Ульянкина И.В.^{1, 2}, Резник О.Н.¹⁻³

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

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

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

Введение. Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина является основной проблемой долгосрочной выживаемости трансплантатов почки, несмотря на их преобладающую роль в современных схемах иммуносупрессивной терапии. Клинические исследования, обладающие высокой степенью достоверности, подтверждают эффективность эверолимуса в качестве стандартного иммуносупрессивного препарата, использование которого позволяет снизить дозировку ингибиторов кальциневрина и улучшить результаты терапии, не оказывая при этом токсического действия на трансплантат.

Материалы и методы. Пациентка С., 28 лет. Диагноз: IgA-нефропатия с мезангиальной пролиферацией, сегментарным склерозом, атрофией канальцев и склерозом тубулоинтерстиция (M1, E1, S1, T2), с исходом в нефросклероз. АТПП на правые наружные подвздошные сосуды от 18.04.2019 г. Функция трансплантата отсроченная. ЗПТ программным гемодиализом до 20.05.2019 г. Исходно получала иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофеноловую кислоту, преднизолон.

По данным лабораторных показателей, после выполнения трансплантации почки концентрация такролимуса целевая (7,2–8,4 нг/мл), уровень креатинина (на фоне проводимой ЗПТ программным гемодиализом) без значимой динамики (646 → 426 мкмоль/л), СКФ по формуле СКD-EPI (7 → 11 мл/мин/1,73 м²).

По данным биопсии от 20.05.2019 г. (через 1 месяц после трансплантации):

1. Острая CNI-нефротоксичность. Диффузный острый канальцевый некроз; выраженный мультифокальный эндотелиоз артериол и мелких артерий.
2. Патология донора: тяжелый артериолосклероз с субтотальной обтурацией просвета сосудов; выраженный артериосклероз; полный гломерулосклероз (6%) без тубуло-интерстициального фиброза.

В связи с выраженной протеинурией до 1,5 г/л, отеками, плохо поддающимися коррекции диуретиками, исходно была выполнена конверсия с такролимуса на циклоспорин.

На фоне терапии циклоспорином в течение 3 месяцев отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня протеинурии, существенного нарастания СКФ (в 3,6 раза), полного регресса отеков. Однако отмечалась четкая взаимосвязь между повышением концентрации циклоспорина до целевых значений и снижением СКФ.

С целью сохранения эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии на фоне применения низких концентраций ингибиторов кальциневрина, а также для минимизации эффекта нефротоксичности выполнена конверсия на эверолимус (1,5 мг/сут).

Результаты. В результате конверсии отмечалось снижение уровня креатинина (191 → 149 мкмоль/л), нарастание скорости клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI (30 → 41 мл/мин/1,73 м²), регресс протеинурии (1,5 → 0 г/л), снижение уровня общего холестерина (5,92 → 5,5 ммоль/л). На фоне терапии эверолимусом у пациентки не наблюдалось перифери-

ческих отеков, отмечалась относительная стабилизация показателей артериальной гипертензии и липидного обмена.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует развитие CNI-нефротоксичности через 1 месяц от начала стандартной иммуносупрессивной терапии.

Конверсия на эверолимус со снижением экспозиции циклоспорина позволила:

- сохранить эффективность иммуносупрессивной терапии;
- избежать нежелательных явлений, связанных с применением высоких доз ИКН, таких как нефротоксичность и ассоциированное с ней снижение СКФ, нарастание периферических отеков;
- стабилизировать функцию почечного трансплантата.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАЗРАБОТАННОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ПОЗДНЕГО КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

*Носик А.В.¹, Коротков С.В.^{1, 2}, Смольникова В.В.², Гриневич В.Ю.²,
Дмитриева М.В.³, Калачик О.В.^{1, 2}, Кривенко С.И.², Пикиреня И.И.¹, Руммо О.О.^{1, 2}*

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

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

³ УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Введение. Отторжение трансплантата почки в отдаленном периоде остается одной из основных причин потери функции аллогraftа. Начало терапии данного осложнения зачастую запаздывает и связано с длительностью получения результатов гистологического исследования, что отрицательно сказывается на результатах восстановления функции аллогraftа и сроках его функционирования.

Цель: оценка эффективности раннего назначения специфического лечения пациентам с осложненным послетрансплантационным периодом, у которых по результатам цитофлюориметрической диагностики верифицировано позднее клеточное отторжение.

Материалы и методы. Проведено проспективное, аналитическое исследование, включившее 5 реципиентов почечного аллогraftа, чей послетрансплантационный период осложнился дисфункцией graftа. У всех участников диагностика причины дисфункции аллогraftа проводилась с помощью разработанного метода, на основе цитофлюориметрических показателей. Динамика показателей функции graftа после проведения пульс-терапии оценивалась в двух контрольных точках. Первая – это окончание пульс-терапии (3 дня с момента диагностики) и вторая – это 14 дней с момента диагностики.

Результаты. На момент начала исследования и проведения цитофлюориметрической диагностики средние величины сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии были следующими: 140 (137–150,7) мкмоль/л, 43,8 (39,6–47,6) мл/мин, 0,1 (0,04–1,12) г/л. Во второй контрольной точке (после проведения пульс-терапии) показатели были соответственно: 127 (120–137) мкмоль/л, 46,5 (45,7–52,3) мл/мин, 0,1 (0,03–1,0) г/л. Данные различия статистически значимы для динамики креатинина и СКФ: $p = 0,043$ и $p = 0,043$ соответственно. При анализе динамики в третьей контрольной точке (через 14 дней) результаты для креатинина, СКФ и протеинурии были следующими: 111 (109–125) мкмоль/л, 58,6 (58,2–60,1) мл/мин, 0,15 (0,04–0,6) г/л соответственно. Данные показатели статистически не различались во второй и третьей контрольных точках. Побочных эффектов, связанных с ранним началом специфической терапии, не отмечено.

Заключение. Полученные данные показали, что раннее назначение специфической терапии, основывающееся на результатах разработанного метода, является эффективным (снижение сывороточного креатинина и увеличение СКФ) и безопасным.

ПРИМЕНЕНИЕ suPAR В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Рапецкая Н.В., Комиссаров К.С., Калачик О.В.

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

Введение. Инфекционные осложнения представляют собой одну из главных проблем современной трансплантологии. Реципиенты почечного трансплантата имеют более высокий риск заболеваемости и смертности от инфекционно-воспалительных заболеваний в сравнении с общей популяцией. Одним из маркеров инфекционного процесса у реципиентов почечного трансплантата может быть suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor).

Цель: установить возможность практического применения suPAR для выбора тактики ведения реципиентов почки с инфекционными осложнениями.

Материалы и методы. Проведено пилотное одноцентровое открытое исследование, в состав которого вошли 30 реципиентов почечного трансплантата в возрасте старше 18 лет, имеющих клинические признаки инфекционно-воспалительного процесса: повышение t тела выше $37,5^{\circ}\text{C}$, дизурические либо респираторные проявления инфекции. Критериями исключения были наличие у реципиентов сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, онкологического заболевания и скорости клубочковой фильтрации менее $15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Пациенты были разделены на 2 группы: госпитализированные в нефрологический стационар и получавшие амбулаторное лечение.

Результаты. Статистически значимых различий в уровне suPAR среди госпитализированных и получавших амбулаторное лечение реципиентов почки с инфекционно-воспалительными осложнениями выявлено не было – $12,8 [10,4; 15] \text{ нг/мл}$ и $10,8 [7,6; 14,5] \text{ нг/мл}$ соответственно ($p = 0,194$). Средняя длительность госпитализации пациентов при инфекционных осложнениях составила $17,9 \pm 10$ суток. Уровень suPAR у пациентов с коротким сроком госпитализации составил $12,35 [9,6; 15] \text{ нг/мл}$, что достоверно не отличается от показателей пациентов, длительно находившихся в стационаре, $15 [10,4; 15] \text{ нг/мл}$ ($p = 0,347$). При проведении ROC-анализа определено, что при превышении порогового значения suPAR более $11,7 \text{ нг/мл}$ (чувствительность $0,73$, специфичность $0,53$) пациенту должна быть рекомендована госпитализация в стационар.

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о возможности использования suPAR при оказании помощи пациентам с инфекционными осложнениями трансплантации почки с целью определения показаний для лечения в стационарных условиях. Реципиентам почечного трансплантата с инфекционно-воспалительными заболеваниями, имеющим уровень suPAR выше $11,7 \text{ нг/мл}$, должна быть предложена госпитализация. Тем не менее, несмотря на достоверную чувствительность этого теста, анализ полученных результатов свидетельствует о недостаточной специфичности метода – $0,53 (0,27–0,8)$, что, вероятно, связано с небольшим количеством участников исследования. Предикторная возможность suPAR в определении неблагоприятного течения заболевания, летального исхода у этой категории пациентов остается неопределенной.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА «СТОРОЖЕВОГО» КОЖНОГО ЛОСКУТА НА СОСУДИСТОЙ НОЖКЕ ПОСЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ КОНСЕРВАЦИИ

Садовский Д.Н.¹, Кузьменко-Москвина Ю.А.², Калачик О.В.²

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

² УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Введение. Исследований по диагностике антителоассоциированного острого отторжения аллографтов почки от умерших доноров у реципиентов с предсуществующими антителами на основании морфологического исследования «сторожевого» кожного лоскута на сосудистой ножке не существует. Важно установить, насколько консервация кожного графта с применением консервирующего раствора в течение срока стандартной холодовой ишемии позволит сохранить гистоморфологическую структуру аллографта кожи для безопасной имплантации реципиенту трансплантата почки.

Цель: изучить свойства «сторожевого» кожного лоскута на сосудистой ножке, забранного от умершего донора, на этапе статического холодового хранения с помощью морфологического исследования.

Материалы и методы. Выполнен забор радиального кожного лоскута с сосудами нижней трети предплечья умершего донора. Медиана консервации трансплантатов почки в нашем центре составляет 9 часов. После 9-часового холодового хранения в растворе UW кожный лоскут исследовался путем поперечных серийных срезов с интервалом 0,5 см через всю толщу препарата. Применялся микроскоп фирмы «Leica» (увеличение $\times 25$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$), оценивались клеточные и структурные характеристики эпидермиса, дермы, гиподермы, сосудов и нервов.

Результаты и обсуждение. Свойства кожного аллографта на сосудистой ножке: длина локтевой стороны лоскута – 61 мм, длина дистальной стороны – 62 мм, длина лучевой стороны – 63 мм, длина проксимальной стороны – 64 мм, наружный диаметр головной вены – 2 мм, наружный диаметр лучевой артерии – 3 мм. Кожа визуально осталась не изменена, сосуды на протяжении проходимы с наличием периваскулярных геморрагий. Морфологически – кожа с подкожно-жировой клетчаткой нормального строения. В сосочковом слое дермы скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Мелкие артерии в гиподерме спазмированы, нервные стволы отечны. Вокруг крупного сосудисто-нервного пучка отмечались «свежие» геморрагии, в прилежащих сосудах микроциркуляторного русла выраженные лейкостазы и лейкодиapedез. Просвет артерии и вены на всем протяжении пуст.

Выводы. Холодовая консервация «сторожевого» кожного аллографта в консервирующем растворе в течение более 9 часов позволяет сохранить целостность его структурных элементов и проходимость кровеносных сосудов, что дает возможность использовать кожный графт для симультанной трансплантации с аллографтом почки и рассчитывать на его жизнеспособность после имплантации.

МОНИТОРИНГ СУБПОПУЛЯЦИЙ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Зыблева С.В., Зыблев С.Л.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Дендритные клетки (DC) – это высокоэффективные антигенпрезентирующие клетки, представляющие гетерогенную клеточную популяцию. С учетом поверхностных маркеров и основных функций различают субпопуляции миелоидных DC (mDC) с поверхностным фенотипом CD11c⁺CD123^{low} и плазмацитоидных DC (pDC) с фенотипом CD11c⁺CD123^{high} (Liu Y.J., 2005).

Мы изучили динамику субпопуляций дендритных клеток у пациентов после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде.

Обследовано 197 пациентов, которым была выполнена трансплантация почки. Все пациенты разделены на 3 группы. Первая группа (ПФТ, n = 101) – пациенты с удовлетворительной первичной функцией трансплантата без эпизодов отторжения, вторая группа (ДФТ, n = 82) – пациенты с первичной дисфункцией трансплантата без эпизодов отторжения, третья группа (ОПТ, n = 14) – пациенты с первичной дисфункцией трансплантата и отторжением, верифицированным на основании биопсии почечного трансплантата. В качестве группы сравнения (ГС) участвовало 90 здоровых добровольцев. Функция трансплантата оценивалась по следующим критериям: первичная функция трансплантата характеризовалась при уровне креатинина на 7-е сутки после операции ниже 300 мкмоль/л; при концентрации креатинина, равной или превышающей 300 мкмоль/л и(или) при необходимости в проведении диализа на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата. Иммунологическое обследование пациентов проводилось перед операцией, на 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции. Определяли уровень LIN⁺HLA-DR⁺CD11c⁺CD123⁻ (миелоидные DC) и LIN⁺HLA-DR⁺CD11c⁺CD123⁺ (плазмацитоидные DC).

Отмечен рост абсолютного и относительного показателя общего количества DC, а также абсолютных значений количества миелоидных и плазмацитоидных DC в группе реципиентов с ПФТ с третьих по седьмые сутки посттрансплантационного периода. В то время как в группе ОПТ наблюдалось снижение уровня данных клеток с третьих суток. Такая же динамика наблюдалась с абсолютными показателями обеих субпопуляций DC. Результаты нашего исследования указывают на возможность определения количества LIN⁺HLA-DR⁺CD11c⁺CD123⁻ mDC и LIN⁺HLA-DR⁺CD11c⁺CD123⁺ pDC у реципиентов почечного трансплантата в течение семи суток после операции в качестве дополнительного иммунологического маркера риска развития отторжения донорского органа.

Заключение. Оценка уровня миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток у реципиентов почечного трансплантата расширяет возможности лабораторного мониторинга в раннем посттрансплантационном периоде с целью своевременной коррективной проводимой иммуносупрессивной терапии.

МЕТОД ОЦЕНКИ ИММУННОГО ОТВЕТА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Зыблева С.В., Зыблев С.Л.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Известен диагностикум для определения у реципиента почечного трансплантата образования *de novo* донор-специфических антител к HLA в посттрансплантационном периоде из взвесей донорских лимфоцитов селезенки, подготовленных к криохранению (Хубутя и соавт., 2013). Мы предлагаем использовать для иммунологических тестов лимфоцитарную взвесь, приготовленную из региональных лимфатических узлов донора, которые содержат высокое количество антигенного материала (молекул HLA) как I класса (CD3⁺лимфоциты), так и В-лимфоцитов (CD19⁺), экспрессирующих HLA II класса (Патент РБ № 21799, опубл. 30.10.17).

Нами изучен аллогенный иммунный ответ реципиентов почечного трансплантата с использованием разработанного диагностикума.

При трансплантации почки 74 реципиентам на этапе подготовки органа к пересадке выделяли из донорского материала парааортальные лимфатические узлы с последующим получением лимфоцитарного диагностикума. Затем у реципиентов почечного аллотрансплантата определяли аллоиммунный ответ на антигены донорского органа путем сравнения коэффициента прироста для субпопуляции CD3⁺HLA-DR⁺ реципиента при инкубации лимфоцитов реципиента с лимфоцитарным диагностикумом, фитогемагглютинином и при инкубации монокультуры лимфоцитов реципиентов. Полученная лимфоцитарная взвесь, приготовленная из региональных лимфатических узлов донора, имела в своем составе CD3⁺лимфоциты (экспрессирующие молекулы HLA) I класса (51,30% [40,8; 67,9]) и В-лимфоциты, экспрессирующие HLA II класса (47,30% [29,4; 52,4]). Проведено культивирование лимфоцитов реципиента в течение 72 часов. Первый образец – контрольный, предназначен для оценки реакции при культивации монокультуры. Во второй образец перед культивацией добавляли 0,1 мл лимфоцитарного диагностикума (ЛД). В третий образец перед культивацией добавляли 0,1 мл фитогемагглютинина (ФГА). Путем математического расчета определен коэффициент прироста субпопуляции CD3⁺HLA-DR⁺ во всех исследуемых образцах. Разброс коэффициентов прироста для CD3⁺HLA-DR⁺ лимфоцитов после культивирования с лимфоцитарным диагностикумом находился в пределах от –5,56% (нижний квартиль) до +90,48% (верхний квартиль). Коэффициент прироста для CD3⁺HLA-DR⁺ после культивирования с фитогемагглютинином составил +135,65% (нижний квартиль) до +683,33% (верхний квартиль).

Выводы. Положительный коэффициент прироста CD3⁺HLA-DR⁺ после инкубации лимфоцитов реципиента с лимфоцитарным диагностикумом указывает на положительный аллогенный иммунный ответ. Предложенный метод позволяет проводить оценку предсуществующей сенсibilизации лимфоцитов пациентов с хронической болезнью почек при органной трансплантации с использованием лимфоцитарного диагностикума с целью выполнения ранних профилактических мероприятий по коррекции иммуносупрессивной терапии.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА Т-ХЕЛПЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Зыблева С.В., Свистунова Е.А., Зыблев С.Л.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Пролиферация активированных Т-лимфоцитов при иммунном ответе на трансплантат является важным этапом в развитии острого отторжения. Одним из ключевых моментов запуска каскада иммунологических реакций при отторжении является связывание интерлейкина-2 (ИЛ-2) с его рецептором (ИЛ-2R). После активации Т-лимфоцитов на их поверхности экспрессируется альфа-цепь данного рецептора, известная как CD25. Моноклональные антитела к рецептору CD25 успешно используются в органной трансплантации для профилактики развития острого отторжения (Vondran F.W.R. et al., 2010; Ponticelli C., 2014).

У 43 реципиентов почечного аллотрансплантата с нормальной ренальной функцией мы определили уровень CD3⁺CD4⁺CD25⁺ (Т-хелперы активированные) в периферической крови методом проточной цитофлуометрии на 0, 1, 3, 10, 30, 90, 180, 360-е сутки. Все пациенты получали индукционную терапию анти-CD25 моноклональными антителами и трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включая ингибиторы кальциневрина, антипролиферативные лекарственные средства (микофенолат или азатиоприн) и кортикостероиды. В качестве группы сравнения участвовали 90 практически здоровых пациентов.

У пациентов до проведения трансплантации почки значимых различий количества CD3⁺CD4⁺CD25⁺ субпопуляций лимфоцитов с группой сравнения не выявлено. На 1-е сутки после трансплантации почки уровень CD3⁺CD4⁺CD25⁺ значительно снизился. Однако максимальное снижение было выявлено на 10-е сутки наблюдения ($p_{0,10}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,018; $Z = 2,38$) с последующим прогрессивным ростом данной субпопуляции, причем снижение с 3-х по 10-е сутки значимым уже не было ($p_{10,30}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,332; $Z = 0,986$). На 90-й день после операции количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺ не отличалось от уровня до трансплантации ($p_{0,90}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,600, $Z = 0,524$). Следует отметить, что с 90-х и до 360-х суток наблюдения значимых отличий с группой сравнения не отмечено.

Заключение. Иммунологические показатели реципиентов почечного трансплантата имеют определенные временные особенности, что необходимо учитывать при интерпретации результатов иммунологического обследования. Длительность практически полной блокировки рецептора ИЛ-2 на лимфоцитах составляет около 3 месяцев. Достижение дооперационного количества CD25-позитивных лимфоцитов в периферической крови пациентов отмечено с 3 до 12 месяцев после трансплантации.

ДАБЛНЕГАТИВНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАННЕЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Зыблев С.Л., Зыблева С.В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Даблнегативные $CD3^+CD4^-CD8^-$ Т-лимфоциты (ДН Т-лимфоциты) являются одной из субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов, играющих важную роль при различных заболеваниях (Allan S.E. et al., 2008). Был отмечен рост количества ДН Т-лимфоцитов при трансплантации сердца у пациентов, посттрансплантационный период которых протекал без эпизодов острого отторжения (Young K.J. et al., 2002).

Нами изучен уровень $CD3^+CD4^-CD8^-$ даблнегативных Т-лимфоцитов у пациентов после пересадки почки с ранней дисфункцией почечного трансплантата.

Обследовано 199 реципиентов почечного трансплантата с терминальной стадией хронической болезни почек, которым выполнена трансплантация почки. Определяли уровень $CD3^+CD4^-CD8^-$, креатинина, мочевины, цистатина С и $\beta 2$ -микроглобулина перед операцией, на 1-е, 3-и и 7-е сутки после трансплантации почки. Пациенты разделены на две группы: с первичной функцией трансплантата (ПФТ) и дисфункцией трансплантата (ДФТ). Провели корреляционный анализ между значениями субпопуляций $CD3^+CD4^-CD8^-$ даблнегативных Т-лимфоцитов и показателями биомаркеров функции почечного трансплантата у всех пациентов.

По результатам исследования перед операцией у реципиентов группы ДФТ и ПФТ различий по уровню $CD3^+CD4^-CD8^-$ Т-лимфоцитов не выявлено. Через 24 часа после трансплантации почки и до 7-х суток послеоперационного периода отмечен значимый рост данной субпопуляции Т-лимфоцитов в группе реципиентов ДФТ. С 3-х суток выявлены положительные корреляционные связи между $CD3^+CD4^-CD8^-$ даблнегативными Т-лимфоцитами и уровнем креатинина, мочевины, цистатина С и $\beta 2$ -микроглобулина.

Выводы. По результатам нашего исследования, начиная с 3-х суток выявлены положительные корреляционные связи между $CD3^+CD4^-CD8^-$ даблнегативными Т-лимфоцитами и концентрации креатинина, мочевины, цистатина С и $\beta 2$ -микроглобулина. Повышение уровня субпопуляции $CD3^+CD4^-CD8^-$ Т-лимфоцитов ассоциировано с развивающейся ранней дисфункцией почечного трансплантата. Определение показателя данной субпопуляции Т-лимфоцитов может быть использовано в качестве дополнительного лабораторного признака нарушения функции трансплантата.

УРОВЕНЬ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Зыблев С.Л., Зыблева С.В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Роль регуляторных Т-лимфоцитов в развитии и поддержании трансплантационной толерантности описана во многих литературных источниках (Jiang S. et al., 2006). Ряд исследований по изучению фенотипических особенностей Т-регуляторных клеток и их отличий от эффекторных Т-лимфоцитов выявили, что определение транскрипционного фактора FoxP3 и рецептора к интерлейкину-7 (CD127) являются маркерами, позволяющими дифференцировать функциональные особенности CD25-позитивных лимфоцитов (Fontenot J.D. et al., 2003; Liu W. et al., 2006).

У 43 реципиентов почечного аллотрансплантата с нормальной ренальной функцией определяли количество CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} (Т-регуляторные лимфоциты) в периферической крови методом проточной цитофлуометрии на 0, 1, 3, 10, 30, 90, 180, 360-е сутки. Все пациенты получали индукционную терапию анти-CD25 моноклональными антителами и трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включая ингибиторы кальциневрина, антипролиферативные лекарственные средства (микофенолат или азатиоприн) и кортикостероиды. В качестве группы сравнения участвовали 90 практически здоровых пациентов.

Результаты. У пациентов до проведения трансплантации почки значимых различий количества CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} с группой сравнения не выявлено. На 1-е сутки после трансплантации почки уровень CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} значительно снизился. Кроме того, тенденция к снижению CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} сохранялась до 30-х суток. На 90-й день после операции количество CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} ($p_{0,90}$ Wilcoxon Matched Pairs Test = 0,248, $Z = 1,153$) не отличалось от уровня до трансплантации. На 360-е сутки наблюдения выявлено снижение Т-регуляторных лимфоцитов относительно группы контроля ($p_{\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,038$; $Z = -2,071$).

Заключение. Продолжительность практически полной блокировки рецептора ИЛ-2 на лимфоцитах у пациентов после трансплантации почки, получающих иммуносупрессивную терапию (индукционную анти-CD25 моноклональными антителами и трехкомпонентную терапию ингибиторами кальциневрина, антипролиферативными лекарственными средствами (микофенолат или азатиоприн) и кортикостероидами, составляет около 3 месяцев. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов иммунологического обследования пациентов данной категории. Снижение количества CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} клеток на 12-м месяце наблюдения может являться одним из эффектов действия ингибиторов кальциневрина и негативно сказываться на формировании и поддержании иммунологической толерантности в посттрансплантационном периоде.

ПРОГНОЗ РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Зыблев С.Л., Зыблева С.В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Несмотря на достижения современной иммунологии с развитием фармакологии, улучшение тактики ведения пациентов в пред- и посттрансплантационном периоде, проблема развития ранней дисфункции донорского органа не полностью решена. Отсроченная функция трансплантата является важной клинической проблемой, встречающейся в 6–78,4% случаев (Минина М.Г. и соавт., 2012). Известны многие неинвазивные методы диагностики, такие как оценка скорости клубочковой фильтрации, наличие протеинурии, уровень креатинина, мочевины, электролитов крови, NGAL используются для определения развития ранней дисфункции трансплантата и выявления реципиентов с высоким риском потери донорского органа (Keshavarz S.S. et al., 2019). Таким образом, разработка новых методик ранней диагностики посттрансплантационных осложнений, выявление новых биомаркеров, отражающих клеточные, биохимические, молекулярные или генетические изменения, имеет научно-практический интерес.

В работе мы оценили новый способ прогнозирования развития дисфункции почечного трансплантата.

Обследовано 118 реципиентов, которым проведена трансплантация почки. Изучен уровень $CD3^+HLA-DR^+$ в 118 образцах лимфоцитарной взвеси, полученной путем забора донорских лимфатических узлов во время операции по подготовке почечного трансплантата к пересадке. Пациенты разделены на две группы с немедленной функцией трансплантата (НФТ) и дисфункцией почечного трансплантата (ДФТ). При уровне креатинина на 7-е сутки выше 300 мкмоль/л и отсутствии показаний для проведения диализа функция считалась немедленной (НФТ), при концентрации креатинина, равной или превышающей 300 мкмоль/л, а также при возникновении необходимости в диализе на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата (ДФТ).

По нашим данным, в группе пациентов с НФТ уровень $CD3^+HLA-DR^+$ равнялся 14,1 [7,4; 19,5]%, в то время как в группе пациентов с ДФТ составил 35,9 [23,7; 50,70]% ($p = 0,0003$). При корреляционном анализе выявлена обратная связь функции почечного трансплантата на 7-е сутки с уровнем $CD3^+HLA-DR^+$ клеток в составе лимфоцитарной взвеси ($r = -0,62$, $p = 0,00005$). Площадь под кривой (AUC) по результатам анализа равнялась 86,3%. Точка отсечения для определения дисфункции трансплантата определена на уровне 20,7% $CD3^+HLA-DR^+$ в лимфоцитарной смеси. Разработанная методика обладает хорошими диагностическими характеристиками: чувствительность – 81,0%, специфичность – 86,7%.

Выводы. Прогноз функционирования почечного трансплантата можно проводить на основании определения уровня $CD3^+HLA-DR^+$ в лимфоцитарной взвеси, приготовленной из лимфатического узла донора. При этом точка отсечения для определения ранней дисфункции трансплантата находится на уровне 20,7% Т-лимфоцитов в смеси.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЖИДКОСТНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК

Ахтямов Р.Р., Скоробогатов М.М., Кислицин Д.П., Еломенко М.С., Букирь В.В., Франц В.В., Папинен А.В., Собянин К.Ю., Пьянкина О.В., Колесникова А.В.

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

Образования забрюшинного пространства раннего периода после трансплантации почек включают в себя гематомы, мочевые затеки и лимфоцеле. Развитие хирургических и урологических осложнений после аллотрансплантации почки зависит не только от донорского этапа, дефектов хирургической техники, но и от состояния больного, его тканей, осложнений раннего посттрансплантационного периода – острого канальцевого некроза, острой реакции отторжения. Диагностика этих осложнений трудна и особенно важна из-за схожести клинической картины.

Цель: провести исследование причин и частоты возникновения образований забрюшинного пространства у пациентов, перенесших трансплантацию почки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. За период 12.2015 г. – 01.2020 г. в БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска выполнено 40 аллотрансплантаций почек. Средний возраст реципиентов составил $39,3 \pm 8,9$ года (25–56). Распределение по полу: 18 (45%) – мужчин, 22 (55%) – женщины. Родственных пересадок – 15 (37,5%), кадаверных – 25 (62,5%). Время тепловой ишемии родственных почек составило $3,3 \pm 2,0$ мин (1–8). Среднее время холодовой ишемии кадаверных почек составило $559,4 \pm 268,7$ мин (210–1200). Среднее время продолжительности операции $252 \pm 63,0$ мин (180–490). Немедленная функция трансплантатов – 23 (57,5%), отсроченная функция – 16 (40%), первично не функционирующих – 1 (2,5%). Острая реакция отторжения – 3 (7,5%). Выживаемость реципиентов – 100%, трансплантатов – 95% (38).

Результаты. Гематомы отмечены у 3 (7,5%), образование мочевых затеков – у 2 (5%), лимфорея с последующим формированием лимфоцеле – также у 2 (5%) пациентов, один из них имел сочетание лимфореи и мочевого затека. Все осложнения возникли после пересадки трупных почек.

Обсуждение. Источником кровотечения и гематом у трех наших пациентов являлось подтекание крови из мышечных сосудов или окружающих тканей на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. В одном случае в связи с признаками компрессии подвздошной вены нами выполнена санация забрюшинного пространства, в другом случае при аналогичном объеме, но без признаков компрессии – консервативное ведение из-за риска инфицирования послеоперационной раны на фоне проведенной пульс-терапии и последующего лечения стероидорезистентного острого криза отторжения курсом тимоглобулина. В третьем случае после планового удаления стента мочеточника трансплантата и последующей вынужденной биопсии образовавшаяся гематома сдавила мочеточник с недоступной для рестентирования обструкцией. Данное осложнение привело к последующей нефростомии, отсроченной пиелоретеростомии с нативным мочеточником.

Мочевые затеки выявлены у двух больных. В одном случае у почечного трансплантата был скелетизированный, анатомически очень тонкий мочеточник, добавочная нижнеполюсная артерия. Реципиент имела микроцистис (более 10 лет гемодиализа) и гипотонический тип гемодинамики. Мочеточник был максимально укорочен, сформирован неоуретероцистоанастомоз по Starzl. В послеоперационном периоде тромбировалась добавочная артерия, выявлен умеренно повышенный креатинин жидкостного образования правого забрюшинного пространства, что расценено как сочетание лимфоцеле и незначительного мочевого затека. Больной выполнено ретроградное наружное стентирование, забрюшинное дренирование жидкостного образования. После восстановления целостности мочевыводящих путей, нормализации креатинина жидкостного образования забрюшинный дренаж удален, пациентка выписана с длительно стоящим внутренним стентом.

мочеточника нефротрансплантата. Второй случай мочевого затека связан с формированием «позднего» мочевого свища из кисты верхней группы чашечек, что привело к антеградному внутреннему рестентированию, забрюшинному дренированию затека, длительному ведению на нефростоме.

Лимфорея встретилась у двух пациентов. В одном случае данное осложнение сочеталось с частичным мочевым затеком (у вышеописанной пациентки), потребовало дренирования и завершилось ненапряженным лимфоцеле, купировавшимся через два месяца. Во втором случае активная лимфорея потребовала позднего удаления забрюшинного дренажа. На фоне разрешения острого канальцевого некроза трансплантата, отмены процедур гемодиализа и уменьшения количества лимфы до 50 мл в сутки дренаж был удален. Отсутствие нарастания объема образовавшегося впоследствии лимфоцеле и признаков компрессии магистральных вен обуславливало консервативную тактику ведения.

Из всех неблагоприятных факторов, способствующих развитию большинства указанных осложнений, преимущественное значение имела реперфузионная травма (40% больных), имевшая проявлением острый канальцевый некроз трансплантата различных степеней тяжести. Лечение данной патологии требовало проведения сеансов гемодиализа, антикоагулянтной терапии, и соответственно, частого «позднего» удаления страховочного дренажа из-за кровоточивости тканей, существенного объема сброса лимфы. В ряде случаев острый канальцевый некроз усугублялся острой реакцией отторжения трансплантата 2 (5%), нефротоксичностью ингибиторов кальциневрина, что также удлиняло период дисфункции нефротрансплантата и связанную с этим антикоагулянтную терапию и заместительную почечную терапию методом диализа.

Выводы. Указанные осложнения раннего посттрансплантационного периода требуют тщательного ведения данного контингента больных с целью их дифференциальной диагностики, раннего предупреждения гидронефротических повреждений структуры почки, компрессионных тромбозов сосудов почечного трансплантата, вен подвздошного бассейна, грозных инфекционных осложнений забрюшинного пространства.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА ПРИ ПЕРЕСАДКЕ ПОЧЕК

Кузьмин Д.О.^{1, 2}, Ананьев А.Н.², Воробьева О.А.³, Воробьев С.Л.³, Скворцов А.Е.⁴, Ульянкина И.В.^{1, 2}, Резник О.Н.^{1, 2, 4}

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) предопределяет функцию трансплантата еще на предэксплантационном этапе, является главной причиной увеличения продолжительности срока госпитализации и определяет долгосрочные результаты трансплантации. Существующие методы коррекции последствий ИРП представлены методами экстракорпоральной фильтрации и целым арсеналом терапевтических опций, которые, однако, все еще остаются паллиативной помощью. В условиях сохраняющегося дефицита донорских органов и все более широкого использования органов неоптимального качества особое значение приобрело применение новых методик лекарственной терапии на дотрансплантационном этапе в организме донора. В комплекс мер по медикаментозной защите донорских органов и обеспечению необходимого количества почечных трансплантатов включен новый оригинальный способ терапевтической коррекции ИРП у доноров со смертью мозга (ДСМ) с использованием поликлональных антител (ПКАТ).

Материалы и методы. В публикации приводятся пятилетние результаты применения ПКАТ у 7 ДСМ (ср. возраст – $39,3 \pm 4,4$ года), ранние и отдаленные результаты пересадок у 14 реципиентов таких трансплантатов в сравнении с результатами трансплантации 20 почечных трансплантатов от 10 ДСМ (ср. возраст – $38,5 \pm 4,3$ года) без применения нового протокола. В биобанке сформирована коллекция биологических образцов от доноров различных категорий, позволяющая выполнить ретроспективные иммуногистохимические исследования биоптатов трансплантатов почки для подтверждения целесообразности применения ПКАТ для редукции ИРП у ДСМ на предэксплантационном этапе.

Результаты. У 11 (78,6%) реципиентов почек, полученных от доноров с введением ПКАТ, наблюдалась немедленная функция трансплантата, в группе сравнения – у 10 (50%) реципиентов. Пятилетняя выживаемость трансплантатов составила 100% ($n = 10$) (ПКАТ), в отличие от 75% ($n = 15$). Уровень сывороточного креатинина через пять лет после трансплантации в среднем у реципиентов почек от ДСМ с использованием ПКАТ – 0,118 и 0,126 ммоль/л в группе сравнения. По данным иммуногистохимического исследования биоптатов трансплантатов почек от ДСМ группы сравнения, в проксимальных извитых канальцах обнаружены в большом количестве молекулы клеточной адгезии (Epithelial cell adhesion molecule, ЕpСAM). Напротив, в случае введения ПКАТ отмечается резкое снижение количества ЕpСAM.

Выводы. Применение ПКАТ у ДСМ в качестве нового метода профилактики ИРП почечных трансплантатов позволяет достоверно улучшить результаты пересадки. Пятилетние результаты свидетельствуют о состоятельности использования предложенного протокола в клинической практике и его эффективности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕМОДИАЛИЗА ПУТЕМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ АДЕКВАТНОЙ ФУНКЦИИ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ У ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РЕЦИПИЕНТА ПОЧКИ

Кальченко Е.А., Николаев А.Ю., Лялюев А.М.

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

Сохранность функции сосудистого доступа у пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом, является одним из ключевых аспектов выживаемости метода заместительной почечной терапии, качества и продолжительности жизни пациента. Грозным осложнением со стороны сосудистого доступа для диализа у данной категории больных является стеноз центральных вен. Практически безальтернативным способом быстрого восстановления проходимости центральных вен является чрескожная баллонная ангиопластика.

Цель: оценка возможности сохранения функции сосудистого доступа для гемодиализа путем применения баллонной ангиопластики центральных вен.

Материалы и методы. Пациент мужского пола, 44 года, с диагнозом: «Хроническая болезнь почек С5(Д). Программный гемодиализ. Артериовенозная фистула в верхней трети правого предплечья. Сахарный диабет 1-го типа, инсулинозависимый с множественными осложнениями».

В 2016 г. пациент введен в диализ через временный центральный венозный катетер. По стабилизации состояния начат ПАПД, осложнившийся диализным перитонитом, что потребовало конверсии метода на программный гемодиализ. В 2018 году неоднократные попытки формирования АВФ левого предплечья, осложнившиеся тромбозом. В 2019 г. сформирована проксимальная АВФ правого предплечья. В течение года отмечено появление признаков венозной гипертензии правой верхней конечности. На процедурах диализа значения Kt/V составляли 1,35–1,37. По данным УЗДС: на момент исследования нарушений проходимости вен правой верхней конечности не выявлено. 02.06.2020 г. при флебографии визуализирован стеноз 95% в дистальной трети подключичной вены. Под местной анестезией путем пункции поверхностной подкожной вены на правом плече выполнена баллонная ангиопластика правой подключичной вены баллонным катетером Conquest d – 10 мм, l – 40 мм давлением до 30 атм.

Результаты. В результате лечения восстановлен просвет правой подключичной вены, купирован отек правого плеча и предплечья. Достигнуты целевые показатели Kt/V 1,5–1,7 во время процедур гемодиализа.

Заключение. Метод баллонной ангиопластики центральных вен позволяет сохранить постоянный сосудистый доступ для гемодиализа и повысить эффективность гемодиализа.

**6. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ,
 ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

ГЕНЕРАЦИЯ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА В СИСТЕМАХ ОБХОДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ РОТОРНЫХ НАСОСОВ

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

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

Введение. Несмотря на широкое клиническое применение имплантируемых насосов неппульсирующего потока (ННП) для обхода левого желудочка (ОЛЖ), многие исследования показывают, что сопутствующая им низкая аортальная пульсация приводит к ряду неблагоприятных факторов: желудочно-кишечным кровотечениям, недостаточности аортального клапана и неэффективной разгрузке левого желудочка сердца. Для решения данной задачи ранее была предложена концепция модуляции скорости данных насосов. Однако, как показали исследования, такой режим работы приводит к травме крови. Кроме того, инерционность привода насоса ограничивает заданную амплитуду потока и в режиме соппульсации влияет на фазовый сдвиг формируемого импульса относительно сокращения левого желудочка сердца. Предложенный нами ранее метод генерации пульсирующего потока с применением управляемого шунта, установленного параллельно насосу, связан с увеличением площади контакта крови с инородной поверхностью и требует относительно большой мощности, что делает ограниченным использование данного метода в имплантируемых насосах длительного применения.

Метод. Предложенный метод основан на установке во входной магистрали ННП актуатора, содержащего переменное гидравлическое сопротивление, которое в систолической фазе полностью открывает просвет входной магистрали, а в диастолической фазе частично перекрывает его. Таким образом, на выходе насоса формируются пульсирующий поток и давление. Данный метод был исследован на гидродинамическом стенде большого круга кровообращения в условиях моделирования сердечной недостаточности. В качестве переменного актуатора использовался сконструированный воздушный клапан с пневматическим приводом.

Результаты. При моделировании на гидродинамическом стенде сердечной недостаточности системный кровоток составлял $2,5 \pm 0,2$ л/мин, артериальное давление – $(80/50) \pm 5$ мм рт. ст. В условиях ОЛЖ при неппульсирующем и пульсирующем режиме системный кровоток восстанавливали до $5 \pm 0,2$ л/мин при среднем артериальном давлении 90 ± 5 мм рт. ст. Применение нового метода генерации пульсирующего потока позволило увеличить в 3 раза артериальное пульсовое давление (с 10 ± 2 до 30 ± 2 мм рт. ст.). При этом значительно увеличилась пульсация потока в насосе – с $3,5 \pm 0,2$ до $9 \pm 0,2$ л/мин, что является одним из факторов снижения вероятности тромбообразования в насосе.

Заключение. Данные исследования демонстрируют, что предложенный метод позволяет сформировать пульсирующий поток в системе обхода левого желудочка сердца без изменения скорости вращения с использованием любой конструкции. Установка пульсирующего элемента малой мощности позволяет миниатюризировать привод переменного гидравлического сопротивления для использования в имплантируемых системах ЛЖО.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБХОДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

Иткин Г.П.¹, Носов М.С.^{1, 2}, Готье С.В.¹

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

² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт» (Национальный исследовательский университет), Москва

Введение. Оценка эффективности обхода левого желудочка (ОЛЖ) с помощью вспомогательных насосов в большинстве работ основана на расчете работы ЛЖ на основании замкнутых внутрижелудочковых диаграмм: давление–объем (Д–О). Вместе с тем данный критерий оценки нуждается в переоценке, поскольку достаточно трудно выделить «чистые» затраты энергии миокарда и энергии, затраченной вспомогательным насосом.

Методы. Нами выдвигается концепция оценки эффективности ВК, основанная на оценке потребления сердцем кислорода MVO_2 . Из классической физиологии известно, что основным параметром, определяющим MVO_2 является внутрижелудочковое давление. Поэтому по аналогии с оценкой эффективности внутриаортальной контрпульсации для оценки ЛЖО предложено использовать индекс ТТИ (Tension-Time Index):

$$TTI = \int Ps \times ЧСС, \quad (1)$$

где $\int Ps$ – интеграл давления в ЛЖ, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Данный индекс рассчитывается из условия MVO_2 на 100 г миокарда и не зависит от его массы. Для расчета эффективности ЛЖО полагаем, что ЧСС не изменяется во временных пределах измерений. Тогда коэффициент эффективности работы вспомогательного насоса можно рассчитать по формуле:

$$Кэфф = \int Ps_{lv} / \int Ps_{lv-vad} \times 100\%, \quad (2)$$

где Ps_{lv} – давление в ЛЖ до подключения насоса, Ps_{lv-vad} – давление в ЛЖ после подключения насоса.

Результаты. Предложен модифицированный метод оценки эффективности систем ОЛЖ, основанный на сравнении потребления ЛЖ кислорода MVO_2 , на основе измерения внутрижелудочкового давления. Данный метод позволяет производить оценку эффективности без необходимости проведения эхокардиологических исследований для определения динамики изменения объема ЛЖ.

Заключение. Данный метод позволяет более объективно оценивать эффективность методов ОЛЖ на основе измерения внутрижелудочкового давления.

РАЗРАБОТКА КАНАЛЬНОГО ЦЕНТРОБЕЖНОГО НАСОСА

Кулешов А.П., Иткин Г.П.

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

Введение. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и обход левого желудочка сердца (ОЛЖ) широко используются для краткосрочной помощи больным с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью. Основным элементом этих систем является роторный насос, одной из наиважнейших характеристик которого является травма крови. Характеристики существующих роторных насосов в основном центробежного типа не вполне удовлетворяют этим требованиям.

Методы. В данной работе реализована идея создания конструкции малотравматичного центробежного насоса для работы в системах ЭКМО и ЛЖО на базе канального насоса, в котором проточные тракты рабочего колеса выполнены в виде трубок круглого сечения, изогнутых по логарифмической спирали для создания постоянной скорости потока. Проектирование проводилось с применением компьютерного моделирования конструкции и компьютерных программ расчета течения жидкости (ANSYS).

Результаты. На основании проведенных расчетов был изготовлен макет центробежного насоса с ротором, проточная часть которого состоит из четырех каналов. Диаметр каналов составляет 5 мм. Разработанная конструкция рабочего колеса позволила получить минимальные вихревые потоки и исключить зоны стагнации и рециркуляции. В режиме работы ЭКМО при скорости вращения 3000–3500 об/мин при противодавлении 200–300 мм рт. ст. обеспечивается расход 3 л/мин. Режим работы ОЛЖ при расходе 5 л/мин и противодавлении 100 мм рт. ст. достигается при скорости вращения 2300 об/мин. Предельные сдвиговые напряжения составили 127 Па при 4000 об/мин в условиях максимально допустимого значения 150 Па, вызывающего гемолиз. Ротор насоса приводился во вращение с помощью магнитной муфты.

Заключение. Дальнейшая разработка настоящей системы связана с доработкой, совершенствованием и автоматизацией алгоритмов управления КЦН, а также с созданием имплантируемого варианта с левитируемым рабочим колесом насоса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ АППАРАТА МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ НАСОСА ДИСКОВОГО ТИПА С ПРИМЕНЕНИЕМ МАГНИТНО-ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО ПОДВЕСА

*Чернявский А.М., Жульков М.О., Головин А.М., Головина Е.О.,
Гренадеров А.С., Фомин В.М.*

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

По данным регистра Общества по трансплантации сердца и легких, за последние годы количество имплантаций систем механической поддержки сердца в качестве «моста» к трансплантации сердца выросло до 50%. Несмотря на значительные успехи в области разработки устройств вспомогательной поддержки кровообращения, на сегодняшний день по-прежнему отсутствует модель, удовлетворяющая критериям безопасности на 100%. В России оказание этого вида помощи сдерживается по причине отсутствия широкого спектра отечественных моделей, разрешенных к применению. Поэтому исследования в области разработки и внедрения систем вспомогательного кровообращения являются наиболее актуальными и востребованными.

Материалы и методы. Сотрудниками НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина совместно со специалистами ИТПМ им. С.А. Христиановича и ООО «Импульс-проект» создан опытный образец насоса дискового типа с применением магнитно-гидродинамического подвеса. Проведение гемолитических испытаний дискового насоса проводилось в соответствии с требованиями международного протокола ASTM F1841 – 19. Методика испытаний заключалась в оценке уровня свободного гемоглобина плазмы (pHb), получаемого с помощью забора проб крови в процессе работы насоса с параметрами: производительность $5 \pm 0,25$ л/мин, перепад давления 100 ± 3 мм рт. ст. Было проведено 6 экспериментов. На основании полученных данных были рассчитаны стандартизированные индексы гемолиза NIN и MIN. Исследование биосовместимости проводилось на крупных млекопитающих (телята). Трех животным весом 90–115 кг выполнена паракорпоральная имплантация разрабатываемого устройства механической поддержки кровообращения по схеме «левое предсердие – аорта». Максимальный срок послеоперационного наблюдения составил 7 суток.

Результаты. Разработаны и реализованы протоколы стендовых испытаний по изучению гемолиза и имплантации дискового насоса крупному млекопитающему в эксперименте. Полученные результаты стендовых испытаний доказали безопасность использования насоса вязкого трения в качестве устройства для механической поддержки кровообращения, среднее значение уровня свободного гемоглобина не превысило 10 мг%. Первая серия экспериментов ($n = 3$) на животных продемонстрировала высокую биосовместимость изделия. Основные показатели гемодинамики и кислотно-щелочного равновесия находились в пределах нормы. Морфологические и гистологические исследования почек, печени и легких не выявили наличия зон ишемии или тромбозов.

Заключение. Разработанный протокол исследований гемолитических свойств насоса дискового типа позволяет дать объективную информацию о травмобезопасности устройства по отношению к форменным элементам крови (эритроцитам). Результаты первых стендовых экспериментов и исследования на животных предполагают проведение дальнейших работ по модернизации опытного образца устройства для механической поддержки кровообращения на основе насоса вязкого трения.

**7. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕВАЯ
ИНЖЕНЕРИЯ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА**

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ДОНОРОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

**Бабенко В.А.^{1, 2}, Силачѳв Д.Н.^{1, 2}, Горюнов К.В.², Певзнер И.Б.^{1, 2}, Попков В.А.^{1, 2},
Зорова Л.Д.^{1, 2}, Плотников Е.Ю.^{1, 2}, Зоров Д.Б.^{1, 2}, Сухих Г.Т.²**

¹ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, Москва

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

Стволовые клетки являются важным участником онтогенеза, они определяют рост и развитие, а также регенеративные процессы у человека и животных. Изменение функций стволовых клеток, а также их количества с возрастом является ключевой чертой процесса старения, и возможно, одним из его механизмов. В настоящее время в многочисленных доклинических исследованиях была показана эффективность использования мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток (ММСК) для терапии различных патологий, что требует понимания физиологических особенностей клеток, полученных от разных доноров, в том числе отличающихся по возрасту.

Целью данной работы являлось исследование ключевых отличий ММСК, полученных от доноров разного возраста.

Пролиферацию ММСК *in vitro* изучали в норме и во время гипоксии с помощью мониторинга электрического импеданса в реальном времени на приборе RTCA iCELLigence. Также анализировали такие клеточные процессы, как продукцию АФК и энергетический метаболизм, и маркеры старения: активность бета-галактозидазы, ассоциированной со старением, и накопление липофусцина. Оценка терапевтического эффекта от введения ММСК крысам с травмой головного мозга проводилась с помощью МРТ и поведенческих тестов.

Было выявлено, что в ММСК от старых крыс увеличивается продукция митохондриальных АФК. Кроме того, у таких ММСК были значительно повышены уровни бета-галактозидазы, ассоциированной со старением, и липофусцина. В нормоксии ММСК от старых крыс обладают сравнительно низкой скоростью роста и большим временем удвоения. Однако в условиях гипоксии наблюдалось увеличение скорости пролиферации в обеих группах, а у старых ММСК время удвоения снижалось в 2 раза по сравнению с клетками до гипоксии. Подобные изменения в ответ на гипоксию могут говорить о преобладании у старых ММСК гликолиза как энергообеспечивающего процесса. Действительно, с помощью прибора SeaHorse был показан более высокий уровень использования гликолиза у ММСК от старых доноров. Наконец, оценка восстановления неврологического статуса у крыс после черепно-мозговой травмы показала, что терапия клетками от взрослых животных значительно менее эффективна по сравнению с терапией ММСК, полученными из крысят.

Таким образом, с возрастом в ММСК наблюдаются такие негативные изменения, как накопление маркеров старения, усиление продукции АФК, а также снижение пролиферативного потенциала в нормоксических условиях культивирования и увеличение степени использования гликолиза. Было выявлено, что клетки от старых животных обладают значительно меньшей нейропротекторной эффективностью.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-29-04090.

НАПРАВЛЕННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ КОСТЕЙ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА

*Байриков И.М.¹, Слесарев О.В.¹, Овчинников П.А.², Тюмина О.В.², Волчков С.Е.²,
Мальчикова Д.В.¹, Бугаков А.И.²*

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной медицинский центр «Династия», Самара

Выбор метода устранения костного дефекта определяется топографией, объемом деструкции элементов кости и биологической способностью окружающих мягкотканых элементов участвовать в репаративном остеогенезе. Мы классифицировали дефекты костей лицевого черепа (ДКЛЧ): по этиологии и топографо-анатомически.

Материал и методы. Проведено лечение 35 пациентов с ДКЛЧ методом направленной костной регенерации: 20 в контрольной группе (А) и 15 в испытываемой группе (Б). В обеих группах использован однотипный гранулированный остеокондуктивный ксеногенный материал (ОК) и ксеногенная резорбируемая мембрана (РМ). В группе А устранение костного дефекта осуществлялось путем направленной регенерации кости с использованием ОК и РМ. В группе Б дефекты костей устраняли по нашей методике путем использования многокомпонентного остеогенного трансплантата (МТ). Для приготовления МТ использовали стромально-вазкулярную фракцию, полученную из липоаспирата с передней брюшной стенки пациента. В день операции подготавливали обогащенную тромбоцитами плазму из венозной крови пациента. Все компоненты объединяли и получали МТ. Изготовленный МТ помещали в костный дефект. Трансплантат укрывали РМ, которую фиксировали известным способом поверх трансплантата. В обеих группах контроль трансформации осуществлялся с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) и методом параметризации рентгеновского изображения. Проведено морфологическое изучение костного материала, окрашенного по Ван-Гизону и полученного при раскрытии заглушки имплантата через четыре месяца после операции. Контроль проводили через 6, 12, 24 и 36 месяцев.

Результаты. В установленные контрольные периоды КЛКТ и параметризации рентгеновского изображения морфологические исследования выявили качественные различия в динамике биотрансформации трансплантата в обеих группах. В группе Б биотрансформация трансплантата наблюдалась по всему объему, а репаративная регенерация протекала по типу энхондрального остеогенеза. В группе А выявлена трансформация трансплантата в кость только по краям дефекта, а со стороны мягкотканых элементов он медленно деградировал без трансформации в кость.

Выводы. КЛКТ и параметризация рентгеновского изображения выявили, что области биотрансформации МТ в группе Б сопоставимы с областями здоровой кости по дизайну изображения, но с более плотным составом, характерным для кортикальной кости. Трансформация МТ происходит быстрее и качественнее. Костная структура формируется по всей толщине трансплантата, в том числе и со стороны мягкотканых структур.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ *IN VITRO* ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА В МОНОКУЛЬТУРЕ И В СОСТАВЕ ТКАНЕВЫХ ЭКВИВАЛЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Баранова Н.В., Кирсанова Л.А., Пономарева А.С., Бубенцова Г.Н.,
Немец Е.А., Севастьянов В.И.*

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

Современные методы тканевой инженерии позволяют надеяться на перспективность биомедицинских технологий, основанных на создании биоэквивалента поврежденной ткани/органа (тканеинженерной конструкции), в том числе тканевого эквивалента эндокринного отдела поджелудочной железы (ТЭ ПЖ). Сохранению структуры и функции панкреатических островков в условиях *in vitro* и *in vivo* способствуют искусственные матриксы – биомиметики внеклеточного матрикса (ВКМ), обеспечивающие островкам Лангерганса (ОЛ) необходимое для их жизнедеятельности микроокружение, близкое по свойствам к ВКМ. Основными задачами при создании ТЭ ПЖ является определение оптимальных условий выделения и культивирования ОЛ, поиск матрикса, обеспечивающего наилучшие условия для поддержания функциональной активности ОЛ.

Цель работы: провести сравнительный анализ функциональной активности изолированных ОЛ крысы, культивированных в монокультуре и с биомиметиками ВКМ.

Материалы и методы. ОЛ крысы выделяли, используя модификацию коллагеназной методики. Тканеспецифический матрикс (ДПЖ-матрикс) получали в результате децеллюляризации фрагментов ПЖ с использованием поверхностно-активных веществ (додецилсульфат натрия) высокой и низкой ионной силы с применением ротационной системы. ОЛ культивировали в стандартных условиях в монокультуре – контрольная группа, в присутствии биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ-матрикса) – опытная группа I и в присутствии ДПЖ-матрикса – опытная группа II. Содержание базальной концентрации инсулина и под нагрузкой глюкозой (4,5 г/л) в культуральной среде определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты исследования. На первые сутки культивирования концентрация инсулина в опытных группах I и II была выше на 26,2 и на 48,7% по сравнению с контрольной группой, на третьи сутки инкубации – на 62,1 и 102,9% соответственно по сравнению с контрольной группой. На шестые сутки наблюдали еще большую разницу (249,6 и 373,6%) между концентрациями инсулина опытных групп I и II и контролем. На 8–10-е сутки инкубации сохранившиеся ОЛ контрольной группы не обнаруживались, поэтому культуральную среду не исследовали. На этих сроках в опытных группах концентрация инсулина практически оставалась неизменной: группа I – 93,7 $\mu\text{IE/mL}$, группа II – 126,9 $\mu\text{IE/mL}$, при этом уровень секреции инсулина в группе II был на 35,5% выше, чем в группе I. Показатели концентраций инсулина после стимуляции глюкозой на третьи сутки инкубации в пробах контрольной группы увеличились на 20,8%, а в опытных группах I и II – на 33,0 и 50,7% соответственно.

Заключение. БМКГ-матрикс и тканеспецифический ДПЖ-матрикс способствуют пролонгированию функциональной активности изолированных ОЛ по сравнению с монокультурой ОЛ. Показано преимущество применения ДПЖ-матрикса по сравнению с БМКГ-матриksom при создании ТЭ ПЖ.

ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫЙ СУСТАВНОЙ ХРЯЩ СВИНЬИ КАК МАТРИКС ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ

*Басок Ю.Б., Кириллова А.Д., Григорьев А.М., Кирсанова Л.А.,
Немец Е.А., Севастьянов В.И.*

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

Тканеинженерные конструкции (ТИК), предназначенные для лечения дефектов суставного хряща, включают, как правило, аутологичные хондроциты или мезенхимальные стромальные клетки (МСК), культивированные на биосовместимых трехмерных носителях, наиболее перспективным из которых представляется микронизированный децеллюляризованный суставной хрящ (ДХ). Сохраненный в составе носителя тканеспецифичный внеклеточный матрикс (ВКМ) обеспечивает необходимое микроокружение для культивируемых клеток, а микронизация позволяет обеспечить эффективность децеллюляризации плотной хрящевой ткани и увеличение площади для заселения клетками.

Цель: оценка способности ДХ свиньи к поддержанию хондрогенной дифференцировки МСК жировой ткани человека (ЖТч).

Материалы и методы. Микродисперсные частицы хряща получали в криомельнице CryoMill (Retch GmBH, Германия). Для децеллюляризации использовали обработку ультразвуком и поверхностно-активными веществами (додецилсульфат натрия, Тритон X-100) и ДНКазу. Биосовместимость матрикса как ксеногенного материала исследовали при имплантации в мышечную ткань бедра взрослых крыс ($n = 12$). Каждая ТИК включала 5×10^5 МСК ЖТч и 5 мг ДХ. Функциональную активность клеток в составе ТИК определяли по наработке ими специфического компонента хрящевой ткани – гликозаминогликанов (ГАГ), в культуральной среде с использованием диметилметиленового синего.

Результаты исследования. Эффективность децеллюляризации была подтверждена отсутствием клеток и клеточного детрита в лакунах. Образцы ДХ не проявили местного раздражающего действия при подкожной имплантации крысам в течение 6 месяцев наблюдения. К 21-м суткам культивирования ТИК в хондрогенной среде визуализировали активный рост клеток с образованием многослойных участков, сопровождающийся наработкой ими ВКМ. В процессе культивирования клетки и синтезированный ими ВКМ образовывали с ДХ единый плотный конгломерат. Заметим, что зон, содержащих клетки в состоянии некроза, в образцах не наблюдали, что свидетельствует о достаточном транспорте питательных веществ и газов в толщу ТИК. ВКМ содержал специфичные для хрящевой ткани компоненты ГАГ и коллаген – наблюдали равномерное окрашивание по методу Массона и интенсивное окрашивание альциановым синим. Также наработанный клетками ВКМ локально позитивно окрашивался на характерный компонент гиалинового хряща коллаген II типа. Уже на седьмые сутки концентрация ГАГ в культуральной среде составляла $11,4 \pm 1,8$ мкг/мл, при дальнейшем культивировании средняя наработка ГАГ в культуральной среде за сутки для каждой ТИК составляла около 2 мкг.

Заключение. Показанная способность ДХ поддерживать адгезию, пролиферацию и хондрогенную дифференцировку МСК ЖТч свидетельствует о его потенциале для использования в регенеративной медицине хряща.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Батанова А.И., Павлов В.В., Кирилова И.А., Анастасиева Е.А., Батанов Д.И.

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.А. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск

В последние десятилетия медицина получила достаточно много новых данных, касающихся физиологической и репаративной регенерации скелетных тканей. В клинической практике помимо новейших методик консервативного и оперативного лечения пациентов с травматолого-ортопедической патологией появились способы стимуляции репаративной регенерации тканей.

Несмотря на множество медицинских технологий, применяемых в данной области, вопрос полного и быстрого восстановления костной, хрящевой и других тканей на сегодня остается открытым. В последние годы актуальным является изучение влияния стволовых клеток (СК) на процессы регенерации тканей.

Широко обсуждаемой остается эффективность терапии регенерации костей, в то время как текущие методики «золотого стандарта» применения ауто- и аллогенной трансплантации могут привести к различным осложнениям. В данное время ведутся исследования, касающиеся репарации кости с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и тканевой инженерии. С учетом того, что МСК могут синтезировать различные ростовые факторы и усиливать остеогенный эффект, введение данной культуры клеток в область дефекта в сочетании с костной пластикой будет оказывать благотворное действие на регенерацию кости и перестройку трансплантата. Существуют данные, что при проведении эксперимента *in vivo* МСК выражено стимулировали регенерацию кости и ангиогенез в критического размера дефектах костей черепа у овариэктомизированных крыс, что подтверждено макроскопически и гистологически.

Наиболее доступным субстратом для получения МСК являются ядродержащие клетки СВФ жировой ткани.

СВФ является клеточной фракцией, полученной из собственной жировой ткани пациента, и представляет собой богатый источник клеток, обладающих регенераторным потенциалом, выраженным противовоспалительным действием, иммунорегуляторной и нейропротекторной активностью.

В процессе подготовки СВФ клетки не подвергаются культивированию или другим агрессивным воздействиям. Весь процесс представляет собой обработку ферментом в достаточно низкой концентрации для разрушения структурных элементов жировой ткани – коллагеновых волокон. В результате высвобождаются клетки кровеносных сосудов (эндотелиальные, гладкомышечные, перициты), клетки крови (лейкоциты, макрофаги) и соединительно-тканного каркаса (фибробласты). Соотношение этих клеточных популяций уникально для каждого человека и сохраняется неизменным в процессе получения терапевтического продукта. Клетки никак не стимулируются и не наращиваются, что позволяет избежать рисков, связанных с нежелательной активацией под воздействием белков животного происхождения, используемых при культивировании.

Таким образом, можно отметить, что клеточные технологии находят все более активное применение в травматологии и ортопедии. Основной задачей на сегодняшний момент является создание стандартизированных протоколов получения, селекции и дифференцировки МСК из СВФ, что позволит применять данную технологию в травматологии и ортопедии при лечении многих патологических процессов.

ПОЛУЧЕНИЕ КОМПОЗИТНЫХ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Боброва М.М., Сафонова Л.А., Ефимов А.Е., Агапова О.И., Агапов И.И.

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

Цели. Децеллюляризация – это технология регенеративной медицины для получения нативного межклеточного матрикса, при которой сохраняются его состав, архитектура, сосудистое русло и биологическая активность. Композитные скаффолды на основе межклеточного матрикса совмещают в себе высокий уровень биосовместимости и высокие показатели механических свойств.

Методы. Композитные скаффолды были изготовлены из водного раствора фиброина шелка методом кастинга, суспензию микрочастиц вносили в раствор фиброина перед изготовлением скаффолдов. Микрочастицы межклеточного матрикса были получены путем измельчения в жидком азоте децеллюляризованной печени крысы породы Wistar. Структура полученных скаффолдов была изучена методом сканирующей электронной микроскопии, были проанализированы прочность на разрыв и эластичность полученных скаффолдов. Наноструктура межклеточного матрикса была изучена методом сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ). 3D-реконструкция структуры образцов полученных скаффолдов была произведена путем послойного совмещения изображений с помощью программы Image Pro AMS 6.0 с применением функции 3DConstructor. Были изучены цитотоксичность, адгезия и пролиферация клеток на полученных скаффолдах.

Результаты. На основе децеллюляризованной ткани печени крысы были изготовлены микрочастицы межклеточного матрикса со средним размером 1–5 мкм. Далее были получены композитные скаффолды на основе фиброина шелка. Была продемонстрирована извилистая структура полученных скаффолдов, при этом шероховатость полученных композитных скаффолдов была значительно выше, чем у некомпозитных скаффолдов. Методом СЗНТ были выявлены микрочастицы межклеточного матрикса как на поверхности композитного скаффолда, так и в его толще. Не было обнаружено существенных отличий в показателях механической прочности и эластичности у композитных и некомпозитных скаффолдов. Уровень пролиферативной активности клеток мышинных фибробластов 3T3 и гепатокарциномы человека Hep-G2 был значительно выше на композитных скаффолдах, модифицированных микрочастицами межклеточного матрикса.

Закключение. Включение микрочастиц межклеточного матрикса ткани печени в состав скаффолдов на основе фиброина шелка приводит к увеличению шероховатости их поверхности, но не приводит к изменению механических свойств. Фрагменты микрочастиц располагаются на поверхности композитных скаффолдов, что способствует высоким уровням пролиферации клеток.

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ТРУПНЫХ ДОНОРСКИХ РОГОВИЦ ПОСЛЕ ВИРУСНОЙ ДЕКОНТАМИНАЦИИ

Борзенко С.А.^{1,2}, Керимов Т.З.¹, Гаврилова Н.А.¹, Хубецова М.Х.², Островский Д.С.²

¹ ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Актуальность. Ткань роговицы может быть инфицирована вирусом простого герпеса 1-го типа. Для противовирусной защиты трансплантата роговицы разрабатывается технология герпесвирусной деконтаминации на этапе консервации. При кератопластических операциях и консервации роговицы особое внимание уделяется жизнеспособности эндотелиальных клеток, обеспечивающих насосную функцию и поддерживающих прозрачность. На сегодня отсутствуют сообщения, посвященные оценке жизнеспособности эндотелиальных клеток донорских роговиц после вирусной деконтаминации в консервационном растворе.

Цель: оценить жизнеспособность эндотелиальных клеток трупных донорских роговиц после проведенной предоперационной вирусной деконтаминации.

Материалы и методы. Исследовались 16 жизнеспособных трупных роговиц человека от 8 доноров, полученных из Глазного тканевого банка МНТК им. акад. С.Н. Федорова. Одна роговица каждого донора включалась в опытную группу, в то время как парная входила в контрольную. Затем образцы обеих групп ($n = 16$) помещались во флаконы с раствором для хранения роговицы и подвергались гипотермической консервации ($4\text{ }^{\circ}\text{C}$). Спустя сутки во флаконы опытной группы ($n = 8$) добавлялся индуктор интерферонов, флаконы помещались в термостат для гипертермической органотипической консервации при $38\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через сутки подтверждали деконтаминацию методом ПЦР, после чего корнеосклеральные диски опытной группы переносили в раствор для хранения роговицы и подвергали гипотермической консервации до окончания эксперимента. Корнеосклеральные диски контрольной группы в течение всего исследования хранились в условиях гипотермической консервации. На 6-е сутки от начала эксперимента корнеосклеральные диски обеих групп выводили из работы для оценки жизнеспособности эндотелиальных клеток иммуногистохимическим методом с использованием флуоресцентного красителя «Live and dead».

Результаты. Эндотелиальный слой роговиц опытной и контрольной групп оставался жизнеспособным на 6-е сутки эксперимента: среднее количество живых клеток опытной группы составляло $2328,75\text{ клеток/мм}^2$ (96,2%), контрольной группы – $2329,25\text{ клеток/мм}^2$ (96,2%). Отличия между группами не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Заключение. Впервые проведена оценка жизнеспособности эндотелиальных клеток роговиц после добавления в раствор для хранения роговицы индуктора интерферона и консервации в условиях умеренной гипертермии с целью предоперационной вирусной деконтаминации трансплантата роговицы. Количество мертвых эндотелиальных клеток в опытной и контрольной группах не превышало 3,8%, что соответствует нормативам, предъявляемым к гипотермической консервации.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕССЫВОРОТОЧНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ 2D-КУЛЬТУРЫ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЛИМБА

Борзенко С.А.^{1, 2}, Хубецова М.Х.¹, Островский Д.С.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

² ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Актуальность. Фетальная бычья сыворотка (ФБС) по-прежнему является базовым компонентом среды для культивирования клеток. Однако известно, что в разных партиях ФБС может значительно варьировать состав, что не позволяет стандартизовать этот компонент ростовых сред. Кроме того, при использовании ФБС существует опасность иммунного ответа на ксеногенные компоненты сыворотки и возможность переноса вирусных и прионных инфекций. В этой связи крайне актуальной представляется необходимость подбора бессывороточных культуральных сред.

Цель работы: оценить 2D-культуру мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) лимба, полученную при использовании бессывороточной среды.

Материалы и методы. ММСК получены путем культивирования фрагментов лимба, выделенных из кадаверных глаз человека. Культивирование осуществлялось в двух различных составах питательных сред: контрольная группа – стандартная среда (DMEM/F12 (1 : 1), L-глутамин 2 мМ, антибиотики 1%, инсулин, дексаметазон, 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС), опытная группа – бессывороточная среда (Stem MACS MSC Expansion Media XF). Культивирование осуществлялось в стандартных условиях (5% CO₂, 37 °C) с заменой питательной среды каждые 3 суток. Определение фенотипа клеток проводилось методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора следующих маркеров: CD105, CD90, CD44, CD14, CD10, CD45, CD73, CD133, CD29, CD34, CD271. Оценивали способность полученных клеточных культур к дифференцировке в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях с использованием дифференцировочных сред StemPro, Gibco.

Результаты. Полученные клеточные культуры имели характерную вытянутую фибробластоподобную форму. Проведенное цитофлуориметрическое исследование культуры клеток в обеих группах показало наличие экспрессии характерных маркеров ММСК CD105, CD90, CD44, CD73 CD10, CD29 и отсутствие экспрессии CD45, CD34, CD271. В опытной группе была выявлена экспрессия CD133 (1,5%). Результаты дифференцировки клеток в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях были сопоставимы в обеих группах.

Выводы. Применение бессывороточной среды Stem MACS MSC Expansion Media XF способствует получению культуры ММСК из зоны лимба донорского глаза, фенотипически и функционально схожей с культурой клеток ММСК, полученной при культивировании в стандартной среде. Эти данные могут быть использованы для применения в клинических исследованиях.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИННОВАЦИОННЫХ ПРОДУКТОВ БИОТЕХНОЛОГИИ

Волова Л.Т., Милюдин Е.С., Колсанов А.В., Манцагов А.С., Тертерян М.А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

Биомедицина рассматривается как базис дальнейшего развития современного здравоохранения. В Самарском государственном медицинском университете разрабатываются вопросы фундаментальной и прикладной биоимплантологии и методов их применения в репаративной и реконструктивной медицине: технологии получения аллогенных продуктов, способов оценки качества медицинских изделий и методов применения в регенеративной медицине.

Цель: разработка линейки новых аллогенных лиофилизированных биоматериалов.

Материал и методы. Для изготовления биоимплантатов в Самарском государственном медицинском университете используется кадаверный материал: костная, хрящевая ткани, сухожилия, фасции, твердая мозговая оболочка, а также утилизируемые послеродовые (плацента, пуповина, амнион) и хирургические (удаленные дополнительные пальцы при врожденной полидактилии и зубы по ортодонтическим показаниям) ткани.

Нами разработаны более ста видов аллогенных лиофилизированных имплантатов для восполнения утраченного объема и функции костной ткани, кожи, роговицы, склеры, сухожилий. После специальной обработки и формирования необходимой формы медицинского изделия будущий имплантат подвергается ультразвуковой обработке с последующей лиофилизацией и радиационной стерилизацией.

Результаты и обсуждение. Внедренная нами в производство биоимплантатов технология обеспечивает сохранение полного комплекса биологически активных компонентов используемых тканей человека, что подтверждено методами протеомного анализа и рамановской спектроскопии комбинационного рассеяния. Структура и биохимический состав биорезорбируемого материала обеспечивают постимплантационный репаративный морфо- и гистогенез. Алгоритм высокотехнологичного производства позволяет производить биоимплантаты в промышленных объемах, хранить и транспортировать их при комнатной температуре. Новым направлением создания биоматериалов является получение на основе уже зарегистрированных продуктов линейки различных по форме и размерам коллагеновых нитей, камуфляжа для формирования спинки носа. Другим направлением является использование наших пористых костных имплантатов в качестве носителя для клеток с целью получения комбинированных клеточно-тканевых трансплантатов для хондропластики. В настоящее время нами освоена технология изготовления индивидуальных костных имплантатов по параметрам пациента на основе 3D-моделирования по параметрам конкретного пациента для восстановления альвеолярного отростка челюстей у больных с адентией и формирования подвижной орбитальной культи у больных с анофтальмом.

Выводы. Разработанная в Самарском государственном медицинском университете технология позволяет получать лиофилизированные биоматериалы для применения в различных областях регенеративной и реконструктивной медицины. Разнообразие биоимплантатов позволяет подойти дифференцированно к выбору пластического материала с гарантией безопасности и эффективности в клинической практике.

ТЕХНОЛОГИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКОЙ ФЛЮИДНОЙ ЭКСТРАКЦИИ CO₂ ДЛЯ ОБРАБОТКИ И СТЕРИЛИЗАЦИИ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ

Воробьёв К.А.¹, Паренаго О.О.², Смоленцев Д.В.¹, Севастьянов В.И.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

² ФГБУН «ИОНХ им. Н.С. Курнакова» РАН, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Несмотря на широкое применение в реконструктивной хирургии имплантатов на основе костных тканей, продолжается поиск эффективных способов их обработки для создания биосовместимых костнозамещающих материалов с сохранением морфофункциональных свойств нативной кости. Одной из таких технологий является использование сверхкритического флюидного (СКФ) состояния вещества, которое достигается при превышении критических параметров давления и температуры, так называемой критической точки. Выше критической точки поверхностное натяжение флюида становится равным нулю, уменьшается вязкость и существенно растет его растворяющая способность. При этом свойствами СКФ можно легко управлять, изменяя параметры их состояния. Отсутствие поверхностного натяжения в СК-флюиде позволяет сохранить «тонкую» структуру костного матрикса при проведении очистки материала по сравнению с традиционными способами очистки и стерилизации.

Диоксид углерода в СКФ-состоянии (ск-CO₂) из-за легко достижимых критических параметров (31,1 °С, 72,8 атм.), нетоксичности и дешевизны наиболее часто используется для обработки термолабильных материалов и веществ, включая природные материалы, в том числе биоткани. Являясь неполярным растворителем, ск-CO₂ проявляет высокую эффективность в процессах делипидизации костной ткани. Варьирование режимов обработки тканей ск-CO₂ (статический и динамический режим), а также термодинамических параметров процесса (давление, температура) и состава флюида (чистый ск-CO₂ или в сочетании с со-растворителем) позволяет проводить как делипидизацию ткани, так и очистку после децеллюляризации и стерилизацию готового продукта.

Можно выделить пять основных преимуществ применения ск-CO₂ для обработки костных тканей: 1) сохранение объема костной ткани; 2) сохранение механических свойств костной ткани; 3) сохранение остеоиндуктивного и остеокондуктивного потенциала; 4) простота и безопасность использования; 5) дезинфицирующие и стерилизующие свойства. Из анализа собственных и литературных данных следует, что технология ск-CO₂ может стать новым стандартом обработки и стерилизации костных тканей.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ОЖГОВОЙ РАНЫ ЛИЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

*Гилевич И.В.^{1, 2}, Богданов С.Б.^{1, 2}, Мелконян К.И.², Коломийцева Е.А.¹,
Сотниченко А.С.², Поляков А.В.^{1, 2}, Порханов В.А.^{1, 2}*

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

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Введение. Проблема восстановления кожи после глубоких и обширных ожогов продолжает оставаться актуальной в настоящее время. Наиболее сложной областью лечения глубоких ожогов является лицо, поражение которого сопровождается тяжелой психологической травмой для пациента и необходимостью восстановления функциональной активности.

Цель: разработка новых технических методов проведения пластики лица с помощью полнослойного кожного аутооттрансплантата.

Материалы и методы. С 2010 года в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» при глубоких ожогах лица используется метод пластики лица полнослойными аутооттрансплантатами. Для лучшей адаптации кожного лоскута нами были использованы аутологичные дермальные фибробласты, полученные из лаборатории. Фибробласты выделяли и культивировали в соответствии со стандартными операционными процедурами и тестировали на предмет контроля качества перед использованием. Исследования проводились после одобрения локальным этическим комитетом и подписания информированного согласия пациентами.

Результаты и обсуждение. С 2010 года было выполнено 6 операций по пересадке полнослойного аутооттрансплантата в случаях полного ожога лица и рубцовых деформаций. При длительном наблюдении отмечался положительный косметический результат и отсутствие показаний к реконструктивным операциям. Однако приживление полнослойного аутооттрансплантата происходило медленно, до 14–17 дней, и было связано с медленной васкуляризацией трансплантата. Чтобы улучшить адаптацию, мы использовали аутологичные фибробласты в 5 случаях при пластике лица. Было выявлено, что адаптация аутооттрансплантата при применении фибробластов происходила быстрее, на 5–6-е сутки. В отдаленные сроки наблюдения не было выявлено признаков образования фиброзной ткани. Данный способ позволил создать условия для быстрого приживления и адаптации цельного полнослойного кожного аутооттрансплантата в результате использования аутологичных фибробластов. Пациенты отмечали не только функциональную удовлетворенность итогом лечения, но и положительный эстетический результат.

Выводы. Выполнение аутопластики с помощью полнослойного кожного аутооттрансплантата с использованием аутофибробластов снижает риск развития грубой рубцовой ткани в отдаленном послеоперационном периоде. Совершенствование методов пластической хирургии лица позволяет достичь максимальных косметических результатов лечения.

АНАЛИЗ ТРЕХМЕРНОЙ МИКРО- И НАНОСТРУКТУРЫ БИОИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ ОПТИЧЕСКО-ЗОНДОВОЙ НАНОТОМОГРАФИИ

Ефимов А.Е., Агапова О.И., Сафонова Л.А., Боброва М.М., Агапов И.И.

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

Цель. Уникальная технология сканирующей оптического-зондовой нанотомографии (СОЗНТ) позволяет объединять возможности методов сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) и флуоресцентной оптической микроспектроскопии для реконструкции трехмерных структур биоинженерных конструкций. Анализ особенностей микро- и наноструктуры скаффолдов-носителей и культивируемых на них клеток необходим для эффективной разработки изделий, предназначенных для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Методы. Скаффолды на основе фиброина шелка и гепатоциты крысы породы Wistar были использованы в качестве модельных объектов для СОЗНТ-исследований. Пленки на основе фиброина шелка были получены методом полива. Первичные гепатоциты крысы породы Wistar были изолированы и перенесены лунки планшета с культуральной средой, предварительно покрытые пленками на основе фиброина. После инкубации в течение 2 дней клетки были окрашены флуоресцентными красителями FITC и DAPI, зафиксированы и залиты в эпоксидную среду. Трехмерная реконструкция структуры клеток и скаффолдов выполнялась путем интеграции послойных СОЗНТ-изображений срезов поверхности образца с использованием специализированного программного обеспечения.

Результаты. Были получены коррелятивные 3D-СЗМ и флуоресцентные изображения одних и тех же участков гепатоцитов и фиброиновых скаффолдов. Анализ показал особенности внутриклеточной ультраструктуры гепатоцитов в корреляции с распределениями флуоресцентных маркеров. Был выполнен количественный анализ параметров трехмерной морфологии клеток (шероховатость поверхности, распределение жировых капель).

Заключение. Коррелятивная информация о деталях трехмерной ультраструктуры и распределении флуоресцентных маркеров, получаемая методом СОЗНТ, дает возможность выполнения комплексных структурных исследований биологических объектов и биомедицинских материалов. Предложенный метод сканирующей оптической зондовой нанотомографии является перспективным методом эффективного исследования биоинженерных клеточных систем, незаменимым для разработки современных технологий тканевой инженерии.

НАШ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОЗАМЕЩАЮЩЕГО МАТЕРИАЛА «ТУТОПЛАСТ» В ДЕТСКОЙ ОНКООРТОПЕДИИ

Жилицын Е.В.¹, Евтеев Р.В.¹, Ломанов В.А.²

¹ Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, Донецк

² ГОО ВПО «ДонНМУ им. М. Горького» МО ДНР, Донецк

В своей практике врач ортопед-травматолог часто сталкивается с проблемой замещения дефектов кости, возникшей в результате заболевания, травмы или вынужденной резекции. К тому же постоянно растет количество пациентов с доброкачественными опухолями костей, в том числе с большими объемами поражения. Наиболее выгодным подходом в ситуации, особенно применимо к детям, является замещение послеоперационного дефекта с использованием биоимплантатов.

В детском отделении Республиканского травматологического центра Донецкой Народной Республики (РТЦ ДНР) в период с 2016-го по 2020 г. было проведено лечение 66 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с применением аллогенного костнозамещающего материала «Тутопласт». Из них мальчиков – 38, девочек – 28, с диагнозами: костная киста – 25, фиброзная дисплазия – 32, хондробластома – 5, остеохондрома – 3, врожденный ложный сустав ключицы – 1. Патологические очаги локализовались в проксимальном отделе бедра, в области верхней трети плеча, в костях голени, пяточных и пястных костях. Двое пациентов были прооперированы по поводу наличия костной кисты и остеохондромы с локализацией в различных сегментах конечностей. Диагноз во всех случаях был подтвержден гистологическим исследованием. Необходимое количество материала «Тутопласт» рассчитывалось по рентгенограммам в двух проекциях либо по данным КТ. Всем больным было выполнено оперативное лечение в виде пристеночной резекции пораженного сегмента кости в пределах здоровых тканей с последующим заполнением полости биоматериалом «Тутопласт» в объеме от 15 до 90 см³. Послеоперационный период в данной группе пациентов протекал без осложнений, не было отмечено случаев нагноения либо отторжения биоимплантатов. По данным контрольных рентгенограмм, даже при обширных дефектах кости после резекции пораженного участка перестройка биоматериала происходила за 8–12 месяцев. Рецидивы заболевания наблюдались в 10,6% случаев, и чаще всего в 1/3 плечевой и бедренной кости, видимо, по причине неполной резекции из-за труднодоступности к месту поражения, а также наличия «кровяного поля» по причине невозможности наложения жгута.

Таким образом, применение аллогенных биоимплантатов «Тутопласт» с гарантированными производителем биосовместимостью, стерильностью материала при соблюдении рекомендаций по применению позволяет решить довольно трудные задачи ортопедии, особенно в тех случаях, когда иные способы замещения костных дефектов являются малоэффективными или неприемлемыми.

ОСТЕОГЕННЫЙ ТРАНСПЛАНТАТ – ЭТАПЫ ГИСТОГЕНЕЗА В КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЕ И РЕЦИПИЕНТНОМ ЛОЖЕ

Зайдман А.М., Строкова Е.Л., Пахомова Н.Ю., Корель А.В., Гусев А.Ф.

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.А. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск

На основе культивированных хондробластов разработан хондротрансплантат, идентифицированный на молекулярно-генетическом уровне и успешно примененный в эксперименте в качестве пластического материала. Полученные результаты явились основой для создания в культуральной среде остеотрансплантата, способного путем первичного остеогенеза в короткие сроки формировать регенерат на основе полной интеграции с ложем реципиента и встраиваться в гомеостатическую систему организма реципиента.

Цель: исследование закономерностей остеогенеза в процессе создания остеогенного трансплантата для пластического замещения дефектов костной ткани.

Трансформация хондротрансплантата в остеогенной среде проходила ряд последовательных стадий, каждая из которых имеет функциональные, морфологические и молекулярно-генетические особенности. I стадия – синтез остеоида: в клетках трансплантата выявляются гранулы щелочной фосфатазы, коллаген I типа и остеоонектин. В матриксе образуются полости – предшествующий этап формирования сосудов. II стадия – формирование сосудов. Основной фенотип клеток – преостеобласты, остеобласты I и II типов, в матриксе выявляются сосудистые полости. В клетках экспрессируются гены: щелочной фосфатазы, остеоонектина, остеоопонтина, сиалопротеина, транскрипционного фактора *Runx2*. III стадия – минерализации (14–30 дней культивирования): становление остеотрансплантата как «примитивной» тканевой структуры. Клетки находятся на разной стадии дифференцировки: от преостеобластов до остеобластов IV типа. Через 30 дней остеотрансплантат состоит из клеток остеогенного ряда, экспрессирующих гены: *Alp*, *On*, *Bsp*, *Opn*, *RUNK2* и соответствующие белки. Матрикс представлен коллагеном I типа, ПГ и кальцификатами, расположенными вокруг сосудов. Характерные для хрящевой ткани гены и белки экспрессируются в остеотрансплантате в минимальных количествах – процесс начальных стадий гистогенеза костной ткани практически завершен. В дефекте костной ткани (реципиентном ложе) остеотрансплантат проходит следующие стадии дифференцировки. Стадия пролиферации: в центральных отделах остеотрансплантата наблюдается интенсивная пролиферация активных остеобластов. Стадия сосудистой интеграции: через 7 дней сосуды остеотрансплантата заполняются кровью реципиента. Через 14 дней между костными структурами располагаются сосуды, содержащие элементы крови. Стадия оссификации: через 30 дней полость бывшего дефекта замещена остеотрансплантатом, сформированы костные анастомозы. Стадия полной интеграции: через 60 дней зона дефекта представлена органоспецифической костной тканью. Морфологические данные позволяют констатировать, что произошла полная интеграция остеотрансплантата с реципиентным ложем.

Заключение. В результате структурно-метаболических и генетических преобразований в остеогенной среде из хондротрансплантата формируется остеогенный трансплантат, подобный эмбриональной предкостной ткани. Исходом пластического замещения дефекта костной ткани остеотрансплантатом является формирование органоспецифического регенерата, встраивающегося в общую систему гомеостаза организма реципиента.

ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫЙ МАТРИКС ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПЕЧЕНИ

Кириллова А.Д., Григорьев А.М., Басок Ю.Б., Кирсанова Л.А., Шмерко Н.П., Немец Е.А., Шагидулин М.Ю., Севастьянов В.И.

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

Одним из альтернативных трансплантации подходов к лечению заболеваний печени представляется создание клеточно-инженерных конструкций (КИК). Наиболее многообещающими матриксами для КИК выглядят децеллюляризованные ткани или органы, способные обеспечивать для клеточной компоненты КИК необходимое для жизнедеятельности и функциональной активности микроокружение, близкое к нативному внеклеточному матриксу. Отсутствие в децеллюляризованной ткани клеток и генного материала позволяет использовать для создания матриксов ксеногенные ткани.

Целью работы является разработка и исследование тканеспецифического матрикса из децеллюляризованных мелкодисперсных фрагментов печени свиньи (ТМ ДПс).

Материалы и методы. Для выбора оптимального протокола децеллюляризации были опробованы различные режимы обработки образцов печени свиньи ($2 \times 2 \times 2$ мм) поверхностно-активными веществами (SDS, Triton X-100) и ДНКазой I типа (New England Biolabs Inc., США). При выделении ДНК из нативной и децеллюляризованной ткани использовали набор DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, Германия), а для измерения остаточного количества ДНК – флуоресцентный краситель Picogreen Quant-iT (Invitrogen, США). Биосовместимость ТМ ДПс *in vitro* исследовали путем имплантации образцов в мышечную ткань бедра на половозрелых аутбредных крысах-самках ($n = 12$) на сроках до 6 месяцев. Функциональные свойства полученных ТМ ДПс изучали в процессе культивирования КИК, включающей в себя 5 мг ТМ ДПс и 5×10^5 клеток HepG2, в проточном биореакторе при скорости потока 0,02 мл/мин. Морфологию образцов оценивали методами гистологического окрашивания.

Результаты исследования. Разработанный протокол децеллюляризации позволил обеспечить отсутствие клеточных элементов и существенное снижение ДНК (до 99% по сравнению с нативной тканью) в децеллюляризованном матриксе с сохранением морфологии внеклеточного матрикса. На 7-е сутки культивирования в биореакторе ТМ ДПс с клетками образовывал единый конгломерат, который находился на поверхности и в объеме матрикса. По результатам имплантационного теста (отсутствие реакции мышечной ткани при макроскопическом и гистологическом исследованиях) образцы ТМ ДПс не проявляли отрицательного влияния на ткани, прилегающие к имплантату. Рост HepG2 и наличие мочевины в культуральной среде ($\sim 1,5 \pm 0,1$ ммоль/л) при инкубации в потоке модельной биоинженерной конструкции печени свидетельствуют о способности ТМ ДПс поддерживать адгезию, пролиферацию и метаболическую активность HepG2.

Заключение. Низкая вероятность иммуногенности и генотоксичности, отсутствие местной реакции *in vivo* и способность поддерживать пролиферацию и метаболическую активность HepG2 демонстрируют высокий потенциал ТМ ДПс при создании КИК печени человека.

ИССЛЕДОВАНИЕ БАЗОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ТЕЛА ГОФФА

Корель А.В.¹, Ким И.И.², Зайдман А.М.¹

¹ ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.А. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск

Введение. Основой для создания тканеинженерных конструкций является стволовая клетка, классическими источниками которой выступают эмбрион и костный мозг. Однако использование эмбриональных клеток ограничено этическими проблемами, а забор костного мозга сопровождается инвазивными и болезненными процедурами. Использование жировой ткани позволяет обойти эти проблемы. Известно, что нижняя часть живота и внутренняя поверхность бедра являются наиболее подходящими зонами для забора жировой ткани. Но забор из этих мест требует дополнительных разрезов, что может привести к косметическим дефектам. Поэтому представляет интерес жировая ткань, удаляемая при операции. Целью настоящей работы является исследование базовых характеристик мезенхимальных стромальных клеток (МСК), выделяемых из тела Гоффа, удаляемого во время операции у больных гонартрозом.

Материалы и методы. В качестве источника МСК использовали удаляемые во время операции образцы ткани тела Гоффа (8 случаев в возрасте от 37 до 71). Выделение МСК производилось по ферментативной методике. На 3–5-м пассаже проводили фенотипирование со специфическими антителами против CD34, CD 45, CD73, CD90, CD105 методом проточной цитометрии. Дифференцировку в хондро- и остеогенном направлении проводили на 3-м пассаже соответствующими дифференцировочными средами – наборами MesenCult® (Канада) по оригинальной методике, в течение 21 дня. Хондрогенную дифференцировку подтверждали окраской ализариновым синим, остеогенную – окраской ализариновым красным.

Результаты. МСК, выделенные из тела Гоффа, культивировались в стандартных условиях и имели хорошую адгезию к культуральному пластику. По результатам проточной цитометрии было выявлено снижение экспрессии маркеров CD90 ($90,1 \pm 12,34\%$) и CD105 ($71,86 \pm 21,88\%$) и увеличение экспрессии CD73 ($98,06 \pm 2,98\%$). При хондрогенной дифференцировке было обнаружено нарушение синтеза хондроитинсульфатов в МСК (слабое ализариновое окрашивание отдельных участков межклеточного матрикса). При остеогенной дифференцировке были обнаружены признаки снижения остеогенного дифференцировочного потенциала клеток (единичные, мелкие кальцификаты). Вероятно, это связано с метаболической неполноценностью исследуемой жировой ткани тела Гоффа. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении пролиферативной активности и синтетических потенциалов данных клеток. Снижение дифференцировочных потенциалов исследуемых клеток в стандартных условиях дифференцировочных сред, снижение уровня экспрессии CD90 и CD105, повышение экспрессии CD73 указывают на несоответствие клеток, выделяемых из тела Гоффа, требованиям Международного общества клеточной терапии, что не может не отразиться на качестве создаваемых тканеинженерных конструкций.

Выводы. Таким образом, МСК, выделенные из тела Гоффа, не могут использоваться для создания тканеинженерных конструкций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛОКАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Коротков С.В.^{1, 2}, Щерба А.Е.^{1, 2}, Ефимов Д.Ю.¹, Лебедь О.А.³, Штурич И.П.²,
Примакова Е.А.¹, Назарова Е.А.¹, Петровская Е.Г.¹, Пикиреня И.И.²,
Кривенко С.И.¹, Руммо О.О.^{1, 2}*

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

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

³ УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Республика Беларусь

Целью исследования явилась оценка эффективности локального введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для индукции иммуносупрессии у пациентов при трансплантации печени.

Материалы и методы. Было проведено пилотное, проспективное, одноцентровое, рандомизированное исследование. Критерии включения: возраст реципиентов 18–70 лет, первая трансплантация печени в анамнезе, трансплантация печени full-size от донора со смертью мозга. Критериями невключения в исследования явились: родственная трансплантация печени, наличие тромбоза воротной вены, ретрансплантация печени, реципиенты детского возраста. В качестве клеточного продукта использовались «third-party» мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани доноров со смертью мозга. МСК вводились в воротную вену трансплантата на этапе портальной реперфузии в количестве 20 млн клеток. В группу исследования были включены 10 пациентов. В послеоперационном периоде пациенты получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую ингибиторы кальциневрина, микофеноловую кислоту и глюкокортикостероиды. На 7-е сутки после трансплантации пациентам выполнялась пункционная биопсия печени и проводился цитогенетический (FISH) анализ полученных биоптатов для определения донорских МСК в трансплантате.

Результаты. Иммунологическая дисфункция трансплантата в послеоперационном периоде развилась у 2 пациентов. Тяжесть клеточного отторжения была средней степени (RAI 5). Уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) к окончанию выполнения протокола составил $27 \pm 6,2$ мл/мин. Концентрация такролимуса составила $2,1 \pm 1,5$ нг/мл (0–5,3 нг/мл). Нежелательных явлений выявлено не было. Все пациенты в послеоперационном периоде получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус с поддерживающей концентрацией 5–8 нг/мл, ММФ 1 г/сут, глюкокортикостероиды в дозировке 16 мг/сут с последующим снижением дозы с 28 СПО. У пациентов с низкой СКФ доза такролимуса была минимизирована с поддержанием глубины иммуносупрессии наращиванием дозы ММФ и пролонгированным применением ГКС и добавлением mTOR-ингибиторов. По данным FISH-анализа, процент донорских МСК в трансплантате составил $5,2 \pm 1,2\%$.

Выводы. Локальная инфузия «third-party» МСК из жировой ткани доноров со смертью мозга в воротную вену трансплантата на этапе реперфузии является эффективным и безопасным способом индукции иммуносупрессии у пациентов при трансплантации печени.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННОГО ЦИСПЛАТИНОМ ОКТАКАЛЬЦИЕВОГО ФОСФАТА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫХОДОМ ПРЕПАРАТА

*Кувшинова Е.А.¹, Петракова Н.В.², Волченкова В.А.², Смирнов И.В.²,
Ахмедова С.А.¹, Кирсанова В.А.¹, Свиридова И.К.¹, Сергеева Н.С.¹, Комлев В.С.²*

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГБУН «Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук», Москва

Остеосаркома является наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью костной ткани лицевого скелета и опорно-двигательного аппарата. Хирургическое вмешательство часто сопровождается обширной резекцией пораженных тканей, что приводит к потере функциональности кости. Использование современных остеокондуктивных материалов для выполнения образовавшегося дефекта ускоряет процесс восстановления, однако не решает проблемы продолженного опухолевого роста и метастазирования. Поэтому создание остеопластических материалов, обладающих дополнительной противоопухолевой активностью, является актуальной и востребованной задачей.

Целью данной работы являлась разработка метода функционализации остеопластического материала октакальциевого фосфата (ОКФ) противоопухолевым препаратом цисплатином, исследование эффективности его инкорпорации и динамики выхода, а также оценка в экспериментах *in vitro* цитостатического действия полученного биоматериала.

Функционализацию ОКФ производили адсорбционным методом с использованием солевых буферных растворов различного состава. С целью оптимизации динамики высвобождения цисплатин инкорпорировали в сочетании с золедроновой кислотой, препаратом бисфосфонатной группы.

Показано, что наибольшая эффективность инкорпорации цисплатина достигается при использовании 10 мМ фосфатного буфера (РВ): 7,2 мкг препарата встраивается в 1 мг материала, в водном растворе этого цитостатика – 6,4 мкг на 1 мг материала, при сочетании двух видов препаратов в водном растворе – 5,7 мкг. Исследование динамики высвобождения цисплатина из функционализированного ОКФ в течение 5 недель обнаружило, что наиболее интенсивный выход препарата наблюдается в первые сутки: высвобождается 70,4%, 67,6% и 41,7% встроенного цитостатика при использовании РВ, водного раствора и сочетания двух видов препаратов в водном растворе соответственно. За весь период наблюдения из функционализированного ОКФ вышло 96,1%, 95,7% и 49,1% встроенного цисплатина для материалов, функционализированных с помощью РВ, водного раствора и сочетания двух видов препаратов в водном растворе соответственно. При этом выход золедроновой кислоты в исследовании составил всего около 5% от встроенного количества. Таким образом, функционализация ОКФ цисплатином совместно с золедроновой кислотой приводит к наиболее пролонгированному выходу цитостатика: более 50% инкорпорированного препарата осталось в материале после 5 недель наблюдения. Исследования *in vitro* подтвердили наличие цитостатических свойств у функционализированного цисплатином ОКФ.

В целом разработанный способ функционализации ОКФ цисплатином в сочетании с золедроновой кислотой открывает возможность получения остеопластического материала с длительным противоопухолевым действием.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-11052.

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ МИКРОЭМУЛЬСИОННОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ЧРЕСКОЖНУЮ ДИФФУЗИЮ ИММУНОМОДУЛЯТОРА СИНТЕТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Кузнецова Е.Г.¹, Курылева О.М.¹, Саломатина Л.А.¹, Курсаков С.В.²,
Севастьянов В.И.^{1, 2}

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

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва

Введение. В данной работе исследован химический способ усиления трансдермального переноса на примере иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), являющегося активатором врожденного и приобретенного иммунитета.

Целью работы было исследование *in vitro* влияния различных компонентов микроэмульсионной композиции на диффузию ГМДП через кожу из трансдермальной терапевтической системы (ТТС).

Материалы и методы. Лекарственная субстанция – глюкозаминилмурамилдипептид (АО «Пептек», Россия). Вспомогательные вещества: физиологический раствор, додецилсульфат натрия, докузат натрия, экстракт коры дуба и другие. Для изготовления микроэмульсионных композиций использовали диспергатор Heidolph DIAH900 (Германия) и ультразвуковой гомогенизатор HeiScher UIS250V (Германия). Исследование *in vitro* диффузии ГМДП из ТТС через неконсервированную кожу кролика проводили на анализаторе диффузии Corley (Великобритания). Определение ГМДП в водных растворах выполняли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 1200 (США) по специально разработанной методике.

Результаты. Было изготовлено 6 микроэмульсионных композиций, отличающихся между собой следующими показателями: количеством масляной фазы; концентрацией активатора переноса докузата натрия в масляной фазе; наличием или отсутствием гидрофильных активаторов чрескожного переноса додецил сульфата натрия или хлорида натрия, а также применением в качестве водной фазы экстракта коры дуба. В результате проведенных исследований было показано, что для ТТС с микроэмульсионной композицией, в которой концентрация докузата натриевой соли в масляной фазе составила 20%, наблюдали увеличение трансдермального переноса ГМДП на 44% по сравнению с составом, содержащим 15% того же переносчика. Использование в качестве дисперсной фазы микроэмульсии водного экстракта коры дуба позволило дополнительно увеличить чрескожную диффузию ГМДП еще на 16%. Попытка введения других переносчиков не оказала существенного влияния на трансдермальный перенос ГМДП.

Заключение. Разработанный состав микроэмульсионной композиции, содержащий 20% докузата натрия в масляной фазе и водный экстракт коры дуба в качестве водной фазы, позволил увеличить трансдермальный перенос ГМДП примерно на 70%.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННЫХ И РЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННЫХ ДЕРМАЛЬНЫХ МАТРИКСОВ КОЖИ СВИНЬИ

Мелконян К.И.¹, Сотниченко А.С.¹, Гилевич И.В.^{1, 2}, Юцкевич Я.А.¹, Русинова Т.В.¹, Каракулев А.В.^{1, 2}, Богданов С.Б.^{1, 2}, Редько А.Н.¹, Порханов В.А.^{1, 2}, Алексеенко С.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

² ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар

Разработка новых биосинтетических тканеинженерных конструкций для замещения пораженных участков кожи при ожогах различной степени тяжести является перспективным направлением в современной медицине, особенно в случаях низкой эффективности стандартных хирургических процедур. Целью исследования являлся морфологический анализ имплантации децеллюляризированных и рецеллюляризированных дермальных матриксов при лечении ожоговой раны свиньи.

Матриксы получали из дермы свиньи детергентно-энзиматическим методом с тритоном X100 и дезоксихолатом натрия. Для рецеллюляризации матриксов использовали культивированные до 2-го пассажа дермальные фибробласты. Полученными матриксами закрывали экспериментальную ожоговую рану поросётам породы Ландрас. Выполняли биопсию на 2, 5, 8, 16, 20-й день эксперимента для дальнейшей гистологической окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохимического исследования на виментин.

После имплантации децеллюляризированного матрикса в подлежащих тканях развивалась слабовыраженная воспалительная реакция с лимфомакрофагальной инфильтрацией и пропитыванием матрикса фибрином и эритроцитами. К 8-м суткам послеоперационного периода в ране произошла значительная пролиферация фибробластов в прилежащем к матриксу участке дна раны, что привело к формированию рубцовой ткани. Новый дермальный слой под покрытием не формировался. Воспалительная реакция на рецеллюляризированный матрикс развивалась на 2–5-й день только в окружающих тканях и в области матрикса, граничащей с дном раны. В то же время отмечалась периваскулярная пролиферация фибробластов, которая приводила к формированию дермального слоя (толщиной до 200 мкм). На 8-е сутки под рецеллюляризированным матриксом толщина новообразованного дермального слоя увеличилась до 1 мм. Помимо этого, был выявлен плоский некератинизированный эпителий толщиной до 5 слоев. Наружная часть матрикса осталась неповрежденной, без признаков воспаления. В последующем количество новообразованных сосудов и очагов пролиферации фибробластов и кератиноцитов прогрессивно увеличивалось, достигнув 20 эпидермальных слоев на 20-е сутки.

Полученные результаты показали, что ацеллюлярный матрикс вызывает формирование рубцовой ткани. Рецеллюляризированный матрикс способствует полному восстановлению всех слоев кожного покрова к 20-м суткам послеоперационного периода, что свидетельствует о репаративных процессах.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖИ НА РАЗНЫХ МОДЕЛЯХ ЕЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ СПОСОБОВ УСКОРЕННОГО, БЕЗРУБЦОВОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТИ

*Куликов А.В.¹, Архипова Л.В.¹, Гаврилюк В.Б.¹, Руднев В.Р.¹, Глазкова П.А.²,
Глазков А.А.², Куликов Д.А.²*

¹ ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук», Пущино

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Ожоги, трофические язвы, пролежни, обморожения, а также химические и радиационные поражения кожи – все это, к сожалению, еще не до конца разрешенные на сегодня проблемы современной медицины. Особенно они выражены у людей старшего поколения. Разработка и апробирование новых ранозаживляющих гелей подразумевают обязательные доклинические исследования на животных, которым, в свою очередь, предшествуют эксперименты по отработке и выбору наиболее оптимальной модели раневой поверхности. Эксперименты проводились на крысах породы Вистар. Изначально нами отработывалось 3 варианта ран с последующим наблюдением динамики заживления в течение 1 месяца.

Вариант 1. Нанесение круговой раны диаметром 2 см.

Вариант 2. Нанесение круговой раны диаметром 2 см и фиксирование ее краев пластиковым кольцом высотой 2–3 мм, с тем чтобы рана не заживала самонатяжением.

Вариант 3. Нанесение крестообразной раны с длиной разреза 2 см.

По результатам первого этапа было показано, что нет принципиальной разницы между этими подходами и раны заживают по времени практически одинаково во всех вариантах.

Для дальнейшей работы с новыми ранозаживляющими гелями был выбран 3-й вариант травмы. В состав разрабатываемых гелей входила смесь водорастворимых производных целлюлозы (силоксан и карбоксиметилцеллюлоза) и полисахариды в разных концентрациях. Изначально тестировалось 3 варианта геля. В качестве контрольной группы использовали животных, которых лечили левомиколем.

По результатам работы можно сделать выводы о том, что разработан оптимальный способ нанесения обширной травмы, позволяющий исследовать динамику заживления и физиологические показатели животных, сопровождающие этот процесс. Разработанные варианты ранозаживляющих гелей способствуют сокращению времени заживления раны и препятствуют образованию рубцовой ткани, что подтверждено в физиологических и гистологических исследованиях.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИТЭБ РАН № 007-00-94-18-00.

АЛЛОГЕННЫЙ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННЫЙ БИОМАТЕРИАЛ – ИНГИБИТОР ФИБРОЗА ПРИ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКИ ПОВРЕЖДЕННОГО МИОКАРДА

Лебедева А.И.¹, Муслимов С.А.¹, Афанасьев С.А.², Кондратьева Д.С.², Попов С.В.²

¹ ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

² Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск

Введение. Инъекционные аллогенные децеллюляризованные биоматериалы разрабатываются в качестве скаффолдов для доставки клеточных продуктов и в виде самостоятельных фармакологических средств, воздействующих на каскад тканевых реакций после инфаркта миокарда. Продукты биodeградации биоматериалов могут влиять на клеточные процессы, такие как апоптоз и ангиогенез, или могут быть использованы для рекрутирования стволовых клеток для репарации. Однако ингибирование фиброза остается первостепенной задачей для полноценной регенерации поврежденной сердечной ткани.

Целью исследования явилось определение фиброгенных факторов в сердечной мышечной ткани (MMP-9, TGF- β , FGF- β) и их ингибиторов (TIMP-2) после интрамиокардиального введения в ишемизированный миокард крыс децеллюляризованного аллогенного биоматериала (ДАБМ), разработанного в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ. А также определить степень склерозирования миокарда в зависимости от количества введенного биоматериала и во времени.

Материалы и методы. Крысам-самцам породы Вистар ($n = 150$) осуществляли лигирование коронарной артерии. В I опытной группе ($n = 50$) животным одновременно с коронароокклюзией интрамиокардиально в бассейн лигированной артерии вводили суспензию ДАБМ – 12 мг, во II опытной группе ($n = 50$) – 24 мг, в III опытной группе ДАБМ (12 мг) вводили через 5 суток после коронароокклюзии. В контрольных группах ($n = 50$) вводили физраствор. Изъятие сердец осуществляли через 3, 7, 14, 30, 45, 90 суток. Применяли гистологические, электронно-микроскопические, иммуногистохимические (MMP-9, TIMP-2, TGF- β , FGF- β); морфометрические – определение индекса площади рубца (ИПР); статистические исследования.

Результаты. После лигирования коронарной артерии во всех экспериментальных группах в миокарде развивался коагуляционный некроз с высокой плотностью воспалительных клеток, характерных для определенных стадий воспаления. Однако при сравнении экспериментальных групп между собой количество MMP-9⁺, TGF- β ⁺, FGF- β ⁺ клеток в реактивной зоне опытной группы было значительно ниже ($p < 0,001$) по всем срокам наблюдения. Уровень численности TIMP-2⁺ клеток в опытной группе был кратно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), включая 45 суток. ИПР в контрольной группе составлял 26,65%, в I опытной группе – 9,72% ($p < 0,05$), во II опытной группе – 1,1% ($p < 0,0001$), в III опытной группе – 14,01%.

Заключение. Интрамиокардиальное введение ДАБМ приводит к ингибированию развития рубца за счет низкой экспрессии фиброгенных клеточных факторов: MMP-9, TGF- β , FGF- β и повышенной секреции TIMP-2. Данный эффект зависит от сроков введения и дозы препарата.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ПОДКОЖНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННОГО МАТРИКСА ПИЩЕВОДА

Мелкоян К.И., Русинова Т.В., Юцкевич Я.А., Сотниченко А.С.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Введение. Для оценки тканевой реакции и динамики биodeградации биосинтетических конструкций используют метод подкожной имплантации. Данный метод часто используется для оценки системной реакции и тяжести воспалительного ответа организма на децеллюляризированные матриксы различных органов. Целью нашего исследования было изучение динамики цитокинового профиля сыворотки крыс после подкожной имплантации децеллюляризированного матрикса пищевода.

Материал и методы. Экспериментальные данные были получены на самцах крыс линии Wistar. В группе 1 ($n = 15$) крысам была проведена подкожная имплантация фрагментов децеллюляризированного каркаса пищевода, в группе 2 – группе сравнения ($n = 15$) была проведена подкожная имплантация фрагментов нативного аллогенного пищевода, группу 3 – контрольную группу ($n = 15$) составили ложно оперированные животные. Забор периферической крови проводился на 7, 14, 21-е сутки эксперимента. Пробы исследовались на содержание IL1 α , IL2, IL4, IL17A, TNF α , IFN γ и GM-CSF с помощью ИФА.

Результаты. При имплантации фрагментов нативного пищевода наблюдалось значимое увеличение таких цитокинов, как IL17A, TNF α и IL4, а уровни GM-CSF и IL2 были повышены незначительно по сравнению с группой 3. Несмотря на длительную воспалительную реакцию, концентрации провоспалительных IFN γ и IL1 α были ниже значений контрольной группы. На 7-е сутки эксперимента в сыворотке крови крыс, которым была выполнена подкожная имплантация децеллюляризированного каркаса, было отмечено значимое увеличение содержания IL1 α в сравнении с контрольной группой, а уровни анализируемых цитокинов IL2, TNF α , IL4 не отличались от группы 3, что свидетельствует о стабилизации воспаления. Содержание IL17A, IFN γ и GM-CSF значимо уменьшалось в сравнении с контрольными значениями. На 14-е сутки анализ концентрации IL17A показал его резкое снижение в сравнении со значением на 7-е сутки эксперимента и контрольным. Кроме того, обнаружено снижение IL1 α до значений контрольной группы и уменьшение концентрации IFN γ в сравнении с 7-ми сутками. Динамики в отношении уровней IL2, TNF α , GM-CSF, IL4 не наблюдалось. На 21-е сутки эксперимента выявлено снижение содержания IL17A, IFN γ , IL1 α в данной группе крыс по сравнению с контрольными значениями.

Заключение. Таким образом, выявлено, что изменение концентраций изучаемых цитокинов соответствует адекватному иммунному ответу в группе животных, которым выполнялась имплантация ацеллюлярных матриксов на фоне активной воспалительной реакции в группе с имплантацией фрагментов нативного аллогенного пищевода. Концентрации IL1 α , IL4, IL17A, и IFN γ отражают положительную динамику процесса заживления раны и отсутствие процессов воспалительного отторжения децеллюляризированных матриксов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ДЕВИТАЛИЗИРОВАННЫХ АОРТАЛЬНЫХ АЛЛОГРАФТОВ (АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ) В ПОЗИЦИИ КОРНЯ АОРТЫ

Муратов Р.М., Федосейкина М.И., Титов Д.А., Бабенко С.И., Соболева Н.Н., Хугаев Г.А., Терехов М.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Аортальные аллогraftы обладают атромбогенностью, имеют низкий риск геморрагических, тромбоэмболических и инфекционных осложнений. Использование аллогraftов позволяет надежно имплантировать протез в разрушенный корень аорты при осложненных формах инфекционного эндокардита, обеспечивает высокое качество жизни пациентов и отличные показатели гемодинамики. Начиная с 2004 года в НМИЦССХ им А.Н. Бакулева совместно с институтом теоретической и экспериментальной биофизики РАН разработана новая девитализирующая антикальцинозная обработка аллотрансплантатов, с внедрением новых бескаркасных протезов в клиническую практику.

Цель: анализ непосредственных и отдаленных результатов имплантации девитализированных аллогraftов в позиции корня аорты

Материал и методы. С 2004-го по 2018 г. в отделении неотложной хирургии ППС НМИЦССХ им А.Н. Бакулева выполнено 62 операции протезирования корня аорты девитализированными аллогraftами. Причиной операции явились: ИЭ АК в 54 случаях (в том числе с наличием абсцесса ФК в 44 случаях и в 6 случаях с формированием ложной аневризмы корня аорты), врожденный порок аортального клапана у 7 пациентов, у 1 – ревматизм. Первичный ИЭ явился показанием к операции у 7 (14%), вторичный – у 12 (24%) пациентов. У 31 пациента имелся протезный эндокардит. Средний возраст в группе составил $43,94 \pm 20,4$ года. В большинстве случаев пациенты относились к III ($n = 7$; 14%) и к IV ($n = 38$; 76%) ФК по NYHA и имели 2А ($n = 20$; 40%) и 2Б ($n = 30$; 60%) стадии НК, в стадии декомпенсации на момент операции находился 21 пациент. Во всех случаях аллогraft имплантировался по методике «свободный корень с реимплантацией устьев коронарных артерий». Среднее время пережатия аорты составило 177,3 (80–417) мин, время ИК – 288 (112–859) мин.

Результаты. На госпитальном этапе умерло 6 пациентов (12%). Значимой регургитации аллогraftа на госпитальном этапе не выявлено. Пиковый и средний градиент на момент выписки составил $11,7 \pm 5,6$ и $6,1 \pm 2,6$ мм рт. ст. соответственно. В отдаленном послеоперационном периоде пациенты обследованы в сроки до 15 лет. Отдаленная летальность зарегистрирована у 6 пациентов, от клапан-независимых причин. Реоперированы 3 пациента: по причине структурной дегенерации биоткани на 4-й и 11-й год после операции – 2 случая, по причине позднего протезного эндокардита аллогraftа через 7 лет п/о – 1 случай. Пиковый и средний градиенты на аллогraftе в отдаленные сроки после операции составили $18,4 \pm 7,7$ и $7,9 \pm 3,7$ мм рт. ст. соответственно. В 1 случае зарегистрирована регургитация до 2-й степени. КДР ЛЖ в среднем составила $4,9 \pm 1,1$ мм рт. ст. Степень кальциноза аллоткани в отдаленные сроки после операции составляет $940,5 \pm 260,6$ НУ.

Заключение. Девитализированные аллогraftы обеспечивают отличные гемодинамические характеристики, низкий процент дегенерации биологической аллогенной ткани. Аллотрансплантационный материал не обеспечивает идеальной защиты от эндокардита, и в послеоперационном периоде необходима антибактериальная профилактика.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ В ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ

Мусина Л.А., Шангина О.Р., Муслимов С.А., Корнилаева Г.Г., Соловьева Е.П., Корнилаева М.П., Гафаров И.З.

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

Разработанные в тканевом банке ФГБУ «ВЦГПХ» МЗ РФ структурно-модифицированные аллогенные биоматериалы губчатых форм изготавливаются из донорских сухожилий и фасций различной локализации. Губчатые биоматериалы обладают выраженными сорбционными и упруго-эластическими свойствами, что позволяет использовать их в виде спонч-дренажей в операциях для улучшения оттока внутриглазной жидкости (глаукома, патология зрительного нерва). Цель исследования – морфологический анализ структурно-модифицированных аллогенных биоматериалов в отдаленные сроки после офтальмологических операций. Исследовано 7 спонч-дренажей из энуклеированных по медицинским показаниям глазных яблок пациентов (хронический увеит и угроза симпатического воспаления парного глаза); 6 пациентов имели в анамнезе антиглаукоматозную операцию с использованием биоматериала для дренажа (1, 3, 3,5, 4, 6 и 8 лет после операции), 1 пациент – после операции дренирования заднего отдела глаза (1 год после операции), проведенной при неврите зрительного нерва. Использовали гистологические (окраска гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, по Маллори), иммуногистохимические (использовали антитела к фактору роста эндотелия сосудов VEGF – Vascular endothelial growth factor) и электронно-микроскопические методы исследования. Установлено, что структурно-модифицированные биоматериалы губчатых форм по истечении нескольких лет не рассасываются, не рубцуются в тканях реципиента и сохраняют первоначальное ячеистое строение. Фильтрационная способность биоматериала хорошо сохраняется, что имеет большое значение для дренажных операций. Стенки большинства ячеек и каналов выстилаются эндотелиальными клетками со светлой цитоплазмой, с крупными ядрами и длинными отростками. Цитоплазма их содержит множество везикул и пиноцитозных пузырьков. Клетки создают условия для прохождения потоков жидкости внутри пор. Иммуногистохимически клетки дают положительную реакцию к антителам VEGF, подтверждая их происхождение. Имплантированный биоматериал с ячейками, выстланными эндотелиоцитами, образует объемную структуру, очень похожую по строению на трабекулярную ткань глаза. Трабекулы биоматериала не смыкаются, способствуя активной длительной дренажной функции в глазном яблоке, что особенно важно для улучшения нарушенной циркуляции внутриглазной жидкости при патологии. Это является необходимым условием для понижения внутриглазного давления при глаукоме, при которой рубцуется фильтрационная зона глаза и препятствует оттоку жидкости. Кроме того, за счет прорастания в биоматериал отдельных кровеносных сосудов и формирования коллатералей создаются условия для дополнительного питания оболочек глаза, что способствует восстановлению их нарушенной структуры.

3D-МОДЕЛЬ АНГИОГЕНЕЗА *IN VITRO*, ОСНОВАННАЯ НА КУЛЬТИВИРОВАНИИ ТКАНЕВЫХ СФЕРОИДОВ В ПРИСУТСТВИИ ЛИЗАТА ТРОМБОЦИТОВ ДОНОРОВ

Нежурина Е.К.¹, Каралкин П.А.¹, Вахрушев И.В.², Цветкова А.В.², Свиридова И.К.¹, Кирсанова В.А.¹, Шанский Я.Д.¹, Родионов С.А.³, Ковалёв А.В.³, Сергеева Н.С.¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Введение. Моделирование процессов васкуло- и ангиогенеза является актуальной проблемой в целом ряде биомедицинских направлений, в частности в рамках доклинических исследований фармакологических агентов, разработки новых схем лечения патологий (рост злокачественных опухолей, диабетическая ретинопатия, ишемические состояния и др.), а также тканевой инженерии при создании искусственных органов и тканей. На сегодняшний момент разработан широкий спектр 2D и 3D *in vitro* моделей васкуляризации, при этом показано, что наиболее перспективными являются модели, включающие в себя 3D-сокультивирование различных типов культур в гидрогелях на основе белков ВКМ.

Материалы и методы. Первичные культуры эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVES) и мезенхимальных стромальных клеток (МСК) пуповины выделяли из фрагментов пуповины и характеризовали по экспрессии поверхностных маркеров CD31, CD90, CD73, CD105, CD14, CD20, CD34, CD45 методом проточной цитофлуориметрии. Тканевые сфероиды с концентрацией 1000 клеток/сфероид, состоящие из HUVES и МСК пуповины, получали в неадгезивных планшетах (Corning, США) и характеризовали по размеру, жизнеспособности, структуре, способности к слиянию. Тканевые сфероиды культивировали в фибриновом гидрогеле в ПРС, содержащей 20% лизата тромбоцитов доноров (ЛТ), и осуществляли прижизненное наблюдение при помощи системы IncuCyte S3 (BioScience, США). При помощи фазовой контрастной и сканирующей лазерной конфокальной микроскопии анализировали трехмерные клеточные микроструктуры (спрауты), а также распределение двух типов клеток в геле.

Результаты и выводы. В рамках проведенной работы была разработана 3D-модель ангиогенеза *in vitro*, основанная на культивировании тканевых сфероидов, состоящих из эндотелиальных и перицитоподобных культур клеток, в фибриновом геле в присутствии ЛТ в качестве стимулирующей добавки к полной ростовой среде. Показано, что ЛТ поддерживал миграцию обоих типов клеток и способствовал образованию «истинных» в морфологическом плане спраутов, образующих анастомозы II типа.

ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОСТНЫХ И КОСТНО-ХРЯЩЕВЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ В ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Поздеев А.П., Чигвария Н.Г., Гаркавенко Ю.Е., Захарьян Е.А., Зубаиров Т.Ф., Поздеев А.А., Белоусова Е.А.

ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Одним из необходимых условий лечения детей с опухолями, опухолеподобными поражениями скелета, ложными суставами и деформациями костей является использование костно-пластического материала, а также хрящевой ткани, способной заместить пораженный участок суставной поверхности. Основным требованием к применяемому в детской практике костно-пластическому материалу является наличие у него остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств. Не потеряло актуальности и применение костных аутотрансплантатов как в свободном, так и в несвободном вариантах. Нередко в практической деятельности травматологов-ортопедов встречаются ситуации, когда необходимо сочетание различных видов костно-пластического материала. Этому вопросу, по результатам анализа литературных источников, в настоящее время уделяется недостаточно внимания.

Цель исследования: определить наиболее эффективные варианты использования костно-пластического материала при дефектах костной и хрящевой тканей у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ вариантов и эффективности применения костно-пластического материала у 752 детей в возрасте от 3 до 18 лет. Из них с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями скелета – 494 ребенка (68 – с остеид-остеомой, 24 – с хондробластомой, 14 – с остеомой, 11 – с хондромой, 4 – с остеобластомой, 3 – с гигантоклеточной опухолью, по 2 пациента – с хондромиксоидной фибромой и доброкачественной фиброзной гистиоцитомой, 1 – с фиброзной гамартомой, 194 – с солитарной костной кистой, 67 – с аневризмальной костной кистой, 58 – с фиброзной дисплазией, 46 – с энхондроматозом). Костно-пластический материал также использовался при лечении пациентов с врожденными ложными суставами костей голени как с истинной (72 случая), так и с латентной (31 наблюдение) формами, у детей с врожденными ложными суставами ключицы (27 наблюдений) и с последствиями острого гематогенного остеомиелита (128 пациентов). Оценка динамики формирования костной ткани и перестройки костнопластического материала осуществлялась при помощи рентгенологического и КТ-исследования.

Обсуждение результатов. Варианты костно-пластического замещения пострезекционных дефектов у детей с доброкачественными опухолями зависели от локализации патологического процесса, выраженности деструкции костной ткани, степени поражения суставного хряща. Отсутствие «универсального» материала, обеспечивающего заместительную, опорную, остеоиндуктивную и остеокондуктивную функции, диктовало необходимость комбинации способов костной пластики. Пациентам с костными кистами выполнялась пластика пострезекционных дефектов кортикальными аллоштифтами, измельченными кортикальными и деминерализованными аллотрансплантатами. Объем реконструктивно-пластических оперативных вмешательств при фиброзной дисплазии и энхондроматозе определялся выраженностью костно-деструктивного процесса, наличием вторичных деформаций пораженных сегментов конечностей: костная пластика пострезекционных дефектов сочеталась с использованием внеочагового компрессионно-дистракционного остеосинтеза либо с армированием трубчатой кости. При истинных врожденных ложных суставах костей голени применялась методика открытого бокового компрессионного остеосинтеза с пластикой/перекрытием зоны ложного сустава площадками из кортикальной аллокости, при латентной форме ложного сустава выполнялась превентивная

пластика с использованием полосок из деминерализованной кортикальной аллокости. Всем пациентам с врожденными ложными суставами ключицы производилась костная аутопластика с обязательной коррекцией осевых деформаций фрагментов пораженной ключицы. Детям с последствиями острого гематогенного остеомиелита проксимального метаэпифиза бедренной кости с деструкцией суставной поверхности головки бедренной кости выполнялась артропластика с применением ДКХА.

Заключение. Дифференцированный подход при выборе вариантов костной пластики и их комбинации, обеспечивающих заместительную, опорную, остеокондуктивную и остеоиндуктивную функции, позволил добиться хороших и удовлетворительных результатов у всех пациентов анализируемой группы.

СТРАТЕГИИ ПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Полтавец А.С., Вишнякова П.А., Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва

Макрофаги являются центральным компонентом врожденного иммунитета. Данная группа клеток играет важную роль в защите организма против бактериальных, вирусных и других заболеваний. Макрофаги очень пластичны и активируются при взаимодействии с другими клетками и факторами окружения. Выделяют три основных фенотипа макрофагов – M0 (наивные), M1 (провоспалительные), M2 (противовоспалительные).

Согласно последним исследованиям, опухолеассоциированные макрофаги чаще обладают фенотипом M2 и являются «проопухолевыми», поскольку они способствуют ангиогенезу, ремоделированию матрикса, прогрессированию опухоли и метастазированию, а фенотип M1 обладает противоопухолевыми функциями. Данная работа посвящена изучению стратегий стабильной поляризации макрофагов для активации их противоопухолевых функций.

Направленное программирование конкретной популяции макрофагов для борьбы с опухолевыми клетками – новая и активно развивающаяся область. Основной целью нашей работы является получение макрофагов со стабильным провоспалительным фенотипом M1 и изучение их противоопухолевых свойств.

Такие индукторы, как LPS и IL-4, активируют процесс поляризации макрофагов в направлении фенотипов M1 и M2 соответственно. Нами был оптимизирован протокол магнитного сортирования и M1-поляризации макрофагов, а также проведено сравнение способности к программированию двух основных моноцитарных субпопуляций в крови – CD14⁺ и CD16⁺ клеток, которые являются предшественниками тканевых макрофагов. Изучены основные маркеры M1-поляризации методами проточной цитофлуориметрии, ПЦР в реальном времени, а также проводилась оценка секретируемых клетками цитокинов. Также было проведено сравнение фагоцитарной активности CD14⁺ и CD16⁺ макрофагов. Мы показали, что макрофаги, полученные из CD14⁺ моноцитов, демонстрируют более высокую экспрессию маркеров M1, что указывает на то, что данная группа более чувствительна к индукторам M1-поляризации.

Для решения проблемы стабильной поляризации макрофагов в направлении фенотипа M1 было решено провести генетическую модификацию полученных из моноцитов CD14⁺. Нашей группой подготовлены данные анализа транскриптома CD14⁺ макрофагов после M1-поляризации, а также проведен биоинформатический анализ для выявления наиболее значимых различий в экспрессии генов после индуцированной M1-поляризации. Дальнейшим шагом в нашей работе мы видим применения различных методов транзientной модификации, а также методов редактирования генома.

Предлагаемое исследование имеет научную новизну, так как впервые была охарактеризована способность субпопуляций CD14⁺ и CD16⁺ моноцитов к поляризации в сторону M1-фенотипа, что может стать платформой для изучения стабильного программирования макрофагов.

ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИЯ КАК БИОМИМЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО КАРКАСА ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Пономарева А.С., Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Немец Е.А.,
Милосердов И.А., Севастьянов В.И.*

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

Введение. Актуальной задачей создания биоинженерной конструкции поджелудочной железы (ПЖ) является разработка тканеспецифического каркаса, способного имитировать для островков Лангерганса (ОЛ) необходимое микроокружение биологической среды, свойственное нативному внеклеточному матриксу.

Цель работы: получение и исследование морфофункциональных свойств тканеспецифического каркаса поджелудочной железы из децеллюляризованных фрагментов панкреатической ткани крысы и человека.

Материалы и методы. Тканеспецифический каркас (ДПЖ-каркас) получали в результате децеллюляризации фрагментов ПЖ ($2 \times 1 \times 1$ мм) при различных режимах обработки ткани поверхностно-активными веществами. Образцы ДПЖ-каркасов подвергали морфофункциональному исследованию, исследованию на цитотоксичность методом прямого контакта, а также определению остаточного количества ДНК. Матриксные свойства ДПЖ-каркасов изучали с использованием фибробластов L929 и мезенхимальных стромальных клеток (МСК) жировой ткани человека и изолированных ОЛ крысы или человека. Жизнеспособность клеток и островков, культивированных с ДПЖ-каркасами, определяли методом флуоресцентного окрашивания витальным красителем. Функциональную активность ОЛ крысы оценивали с помощью набора для иммуноферментного анализа, определяя базальную и стимуляционную концентрацию инсулина в культуральной среде.

Результаты. Разработаны протоколы децеллюляризации ПЖ крысы и человека, позволяющие получать тканеспецифические каркасы, не содержащие клеточных фрагментов и детрита. Морфологическое исследование выявило сохранность основных фибриллярных белков матрикса панкреатической ткани (коллаген I типа и эластин). Доказано отсутствие цитотоксичности и низкая степень иммуногенности относительно ДНК (не более 0,1%) ДПЖ-каркасов, а также способность поддерживать адгезию и пролиферацию клеточных культур. Показано, что культивирование ОЛ крысы и человека с ДПЖ-каркасом способствует сохранности островков. Выявлено увеличение секреторной способности ОЛ крысы при культивировании с тканеспецифическим каркасом в 3,5 раза по сравнению с монокультурой островков.

Заключение. Предложенный биомиметический подход позволил получить биосовместимый тканеспецифический каркас, способный поддерживать функциональную активность ОЛ и потенциально пригодный для создания биоинженерной конструкции поджелудочной железы.

СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКРОВОЛОКНИСТЫХ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА И ЖЕЛАТИНА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сафонова Л.А., Боброва М.М., Ефимов А.Е., Агапова О.И., Агапов И.И.

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

Цели. Электроспиннинг является перспективным методом получения тканеинженерных конструкций, имитирующих структуру межклеточного матрикса органов и тканей. Скаффолды, полученные методом электроспиннинга, имеют высокое отношение площади к объему и близкую к нативной структуре. Основной целью исследования было получение скаффолдов на основе фиброина шелка и желатина методом электроспиннинга и исследование их структуры и биологических свойств.

Методы. Было получено две группы скаффолдов: 1) скаффолды на основе фиброина шелка, 2) скаффолды на основе фиброина шелка с добавлением 30% желатина по массе. Структура скаффолдов была изучена методами сканирующей электронной микроскопии и сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ). Были оценены цитотоксичность скаффолдов, адгезия и пролиферация клеток линий 3T3 и Нер-G₂ на скаффолдах. Регенеративный потенциал конструкций был исследован в модели заживления полнослойной раны кожи крыс породы Wistar.

Результаты. Скаффолды имеют волокнистую пористую структуру со средней толщиной волокон 300–700 нм. Трехмерные реконструкции скаффолдов, полученные методом СЗНТ, позволили рассчитать важнейшие количественные параметры структуры. Объемная пористость скаффолдов на основе фиброина шелка составила $81,3 \pm 12,6\%$, отношение поверхности к объему – $37,2 \pm 9,7 \text{ мкм}^{-1}$. Аналогичные параметры для скаффолдов, содержащих желатин в составе, были равными $86,4 \pm 10,5\%$ и $33,8 \pm 7,4 \text{ мкм}^{-1}$ соответственно. По данным СЗНТ внутренняя структура волокон в составе скаффолдов представлена глобулами. Скаффолды обеих групп не имеют токсического эффекта и являются биосовместимыми в системах *in vitro* и *in vivo*. Введение желатина в состав скаффолдов увеличивает пролиферативную активность клеток обеих линий. Полученные скаффолды увеличивают скорость восстановления кожного покрова в 1,7 раза по сравнению с контролем. Между скаффолдами разных групп не было выявлено различий в регенеративном потенциале. Гистологические исследования подтвердили восстановление трех слоев кожного покрова и отсутствие воспалительной реакции.

Заключение. Методом СЗНТ были охарактеризованы важные параметры структуры скаффолдов, позволяющие контролировать и стандартизовать структуру скаффолдов в процессе их получения. Полученные скаффолды характеризуются высоким регенеративным потенциалом, пригодны для хирургических манипуляций и являются перспективными конструкциями для использования в регенеративной медицине.

РАЗРАБОТКА КОСТНОЗАМЕЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Смоленцев Д.В.¹, Овчинников Е.Н.², Стогов М.В.²,
Губин А.В.¹, Воробьев К.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган

Введение и актуальность. Одним из важнейших направлений модификации является придание антибактериальной активности тканевым имплантатам, чтобы наряду с замещением кости достигать купирования инфекционного процесса (в том числе и для профилактики), так как, по данным различных авторов, гнойные осложнения составляют от 2 до 63,9%, в 12–61% случаев они приводят к развитию остеомиелитических повреждений тканей.

Цель: изучить антибактериальную активность биологического остеопластического материала после механической импрегнации антибиотика.

Материалы и методы. В эксперименте использовалась ксеногенная (бычья) губчатая костная ткань в виде блоков, которая подвергалась импрегнации ванкомицином. Насыщение антибиотиком образцов осуществлялось механически из водного раствора лекарственного препарата, концентрацией 5 мг/мл. Блоки стерилизовали оксидом этилена. Конечное содержание антибиотика составляло не менее 100 мкг.

Элиминация антибиотика оценивалась по изменению оптической плотности среды на спектрофотометре UV mini – 1240 (фирма SHIMADZU, Япония), после выдерживания на шейкере в растворе фосфатного буфера (рН 7,4) в течение 30 мин, 2 часов, 1 и 2 суток в новых растворах. Обнаружен массивный выход антибиотика в течение 2 часов и продолжающееся постепенное выделение в течение последующих 22 часов.

В качестве тест-объекта при изучении бактерицидного эффекта тестируемого изделия использовали клинический штамм *Staphylococcus aureus* (выделен у пациента с хроническим остеомиелитом). В опытах использовали бактериальные взвеси двух концентраций: 1×10^8 и 1×10^5 кл./мл. Непосредственно после приготовления рабочей суспензии осуществляли контаминацию костных блоков, содержащих антибиотик, и контрольных без антибиотика.

Результаты. В случае контаминации блока суспензией, содержащей 10^5 микробных клеток в 1 мл, рост микроорганизмов на чашках Петри с мазками-отпечатками отсутствовал. После контаминации блока суспензией, содержащей 10^8 микробных клеток в 1 мл, наблюдали рост микроорганизмов как на мазках-отпечатках, так и на чашках с высеvom из рабочей суспензии. На чашках Петри с мазками-отпечатками микробный рост отмечали по периферии отпечатка, на чашках с высеvom из рабочей суспензии выросло 74 колонии. На контрольных мазках-отпечатках и на чашках Петри с КА, на которые был произведен высеv из рабочих суспензий (10^5 и 10^8 кл./мл), наблюдали сплошной бактериальный рост.

Во второй серии опытов в бактериологических посевах блока, импрегнированного ванкомицином, рост бактерий отсутствовал.

Полученные данные продемонстрировали антимикробный эффект протестированных материалов, в частности, показана возможность подавления роста *S. aureus* на модели *in vitro*, однако его антимикробная активность, очевидно, недостаточна при высокой контаминации, т. е. бактерицидная активность изделия зависит от окружающей материал концентрации бактерий и от длительности контакта с бактериальной суспензией.

Заключение. Импрегнация костной ткани антибиотиками расширяет характеристики изделия. В частности, приводит к возможности придания материалу новой характеристики – бактерицидная активность. Очевидно, что новые свойства костного матрикса не только повысят эффективность данного изделия, но и расширят показания к его применению (например, для пациентов с остеомиелитом, перипротезными инфекциями и др.). Однако следует проводить дальнейшее совершенствование технологии, как для увеличения концентрации антибиотического вещества на имплантате, так и для пролонгации его выхода.

ПРИМЕНЕНИЕ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У ДЕТЕЙ С КОСТНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*Снетков А.И., Батраков С.Ю., Акиньшина А.Д., Дан И.М.,
Снетков А.А., Воробьев К.А.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Одной из важнейших проблем детской костной патологии на сегодняшний день являются вопросы и условия восстановления целостности костных структур при замещении врожденных или приобретенных дефектов костей.

За период с 2010-го по 2019 г. в отделении детской костной патологии и подростковой ортопедии ЦИТО выполнено 793 костнопластические операции пациентам с доброкачественными опухолями, опухолеподобными и системными наследственными заболеваниями скелета.

Аллопластика замороженными кортикальными имплантатами выполнена 424 пациентам, имплантатами «Перфоост» в виде пластин (61), кортико-спонгиозных чипсов (43), спонгиозных блоков (54) и комбинации замороженных кортикальных имплантатов с кортико-спонгиозными чипсами (83) и спонгиозными блоками (22).

Аллопластика фрагментированными имплантатами применялась как в чистом виде, так и в различных сочетаниях. Аллопластика с различными видами металлоостеосинтеза: на костный металлоостеосинтез (46), интрамедуллярный остеосинтез (18), компрессионно-дистракционный остеосинтез (удлинение на трансплантате – 6, профилактика прорезывания спиц наружного фиксатора – 8), аллопластика дистракционного регенерата (14).

Аутопластика применялась в четырех вариантах: свободная васкуляризованная аутопластика (трансплантат малоберцовой кости на сосудистой ножке) – 8, аутопластика несвободным васкуляризованным трансплантатом (мигрирующий костно-мышечный комплекс из крыла подвздошной кости – 4 и трансплантация одной из костей парного сегмента в дефект смежной кости – 6), аутопластика свободным не васкуляризованным трансплантатом – 24 и комбинированная аутоаллопластика – 64.

Результаты лечения оценивались с ортопедических и онкологических позиций. Хорошим результатом считался при отсутствии рецидива, наличии признаков неорганотипической перестройки трансплантатов в пострезекционном дефекте и функциональном восстановлении оперированного сегмента. Удовлетворительный результат – рентгенологические признаки замедленной перестройки трансплантатов, наличие резидуальных полостей в месте оперативного вмешательства, при отсутствии рецидива основного заболевания. Неудовлетворительный результат – рецидив основного заболевания, перелом в области оперативного вмешательства, нагноение. При применении замороженных кортикальных трансплантатов хороший результат получен у 362 пациентов, удовлетворительный – у 54, неудовлетворительный – у 8. При использовании трансплантатов «Перфоост» хороший результат наблюдался в 222 случаях, удовлетворительный – в 38 и неудовлетворительный – у 3 пациентов. При аутопластике, хороший результат отмечен в 93 случаях, удовлетворительный – в 10 и неудовлетворительный – у 3 пациентов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ ДЕПРОТЕИНИЗИРОВАННОЙ ГУБЧАТОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ

Черданцева Л.А.^{1,2}, Кожин П.М.², Троицкий А.В.², Кирилова И.А.¹

¹ ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.А. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

Бесспорным остается тот факт, что способы и технологические условия обработки аллогенной костной ткани влияют на реализацию важнейших свойств костной матрицы, необходимых для эффективной имплантации (Деев Р.В., Исаев А.А., Кочиш А.Ю., 2007; Щелкунова Е.И., Воропаева А.А., Корель А.В. и др., 2018).

Цель исследования. Исследовать цитотоксичность модифицированной полиэтиленгликолем депротеинизированной губчатой костной ткани – матрицы биологически более безопасного и терапевтически эффективного костно-пластического материала.

Материалы и методы. Для исследования изготавливали образцы депротеинизированной губчатой костной ткани (ДПГК) размером $1,0 \times 1,0 \times 0,5$ см (Рамих Э.А., Подорожная В.Т., Эти-тейн Ю.В., 1991) с последующей их модификацией – заливкой в блоки из полиэтиленгликоля-6000 (ПЭГ-6000). После этого образцы подвергали стерилизации на радиационно-технологической установке ИЛУ-10, Россия (свидетельство № 4/411-0314-18) с сохранением структуры и основных свойств костной ткани. Для исследования цитотоксических свойств модифицированной ДПГК получали экстракты тестируемых образцов, которые вводили в среду культивирования клеток линии FRSN в концентрациях от 0 до 10% по объему, с определением через 36 или 72 часа жизнеспособности клеток по их способности восстанавливать бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум (MTT, Sigma-Aldrich, США) до гранул формазана (MTT-тест) (Mosmann T., 1983). Результаты представляли в долях от единицы. За единицу принимали среднее значение оптической плотности (OD540-620) контрольных клеток. Для контрольной группы вычисляли групповое среднее арифметическое. Производили нормирование каждого значения показателя абсорбции формазана в группах исследования на среднее арифметическое показателей абсорбции в контрольной группе. Для нормированных показателей определяли групповое среднее арифметическое значение и ошибку среднего.

Результаты. Анализ результатов исследования абсорбции гранул формазана при проведении МТТ-теста не выявил статистически значимых достоверных отличий величин данного параметра при инкубировании клеток линии FRSN после 36 и 72 часов с экстрактами образцов модифицированной ДПГК в сравнении с показателем соответствующего контроля, что свидетельствует об отсутствии снижения жизнеспособности клеток выбранной для исследования клеточной линии.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что образцы модифицированной ДПГК не обладают цитотоксическими свойствами в отношении живых клеток, что позволяет использовать ПЭГ в качестве средства-модификатора аллогенного костно-пластического материала с целью увеличения его биологической безопасности и терапевтической эффективности за счет реализации возможных направленных свойств (противовоспалительное и др.).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ФОТОФЕРЕЗА В КАЧЕСТВЕ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ СТРАТЕГИИ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Шамрук В.В., Коротков С.В., Примакова Е.А., Сыманович А.А., Дедюля Н.И., Бузук Е.С., Назарова Е.А., Петровская Е.Г., Смольникова В.В., Гриневич В.Ю., Оводок А.Е., Штурич И.П., Ефимов Д.Ю., Булавская П.Е., Дзядзько А.М., Щерба А.Е., Кирковский В.В., Кривенко С.И., Руммо О.О.

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

В настоящее время одним из возможных способов коррекции иммунологической реактивности после трансплантации печени и профилактики отторжения в условиях минимизации иммуносупрессии является применение экстракорпорального фотофереза (ЭФФ).

Цель исследования – оценить эффективность, безопасность, переносимость экстракорпорального фотофереза в профилактике отторжения печеночного трансплантата у пациентов с противопоказаниями к стандартной иммуносупрессивной терапии в раннем периоде после трансплантации печени.

Для достижения поставленной цели было проведено в 2 группах проспективное интервенционное рандомизированное сравнительное исследование, одобренное локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 лет и старше после ортотопической аллотрансплантации печени с противопоказаниями к назначению ингибиторов кальциневрина ввиду острого почечного повреждения, нефротоксичности или хронической почечной недостаточности. В основную группу исследования вошли 17 пациентов, у которых проводились сеансы экстракорпорального фотофереза (на 4-е и 8-е сутки после трансплантации печени) на фоне редуцированной дозировки такролимуса. Группу сравнения составили 17 пациентов без использования ЭФФ. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, характеру патологии и клиническому течению раннего послеоперационного периода.

Результаты и обсуждение. Нежелательных явлений, связанных с экстракорпоральным фотоферезом, не было выявлено. Частота инфекционных, геморрагических и билиарных осложнений была сопоставима в группах исследования. Иммунологическая дисфункция трансплантата развилась у 3 пациентов основной группы и у 3 пациентов группы сравнения. Степень отторжения была одинаковой в обеих группах. В группе ЭФФ на фоне более низкой концентрации такролимуса отмечалось достоверное более раннее восстановление функции почек и более прогрессивное снижение цитолитического синдрома, гипербилирубинемии, воспалительного синдрома и восстановление функции печени, что нашло отражение в сокращении сроков пребывания пациентов в стационаре при проведении ЭФФ до 14 суток с 20 суток в группе сравнения.

Выводы. Данные исследования свидетельствуют о том, что проводимая терапия с применением ЭФФ позволяет безопасно редуцировать дозировку такролимуса, что благоприятно сказывается на восстановлении почечной функции и подтверждает иммуносупрессивный эффект ЭФФ.

В ПОИСКАХ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Шангина О.Р., Хасанов Р.А., Булгакова Л.А., Гайнутдинова Р.Д.

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

Современный уровень развития регенеративной медицины невозможно представить без хирургических вмешательств с использованием аллогенных биоматериалов. Согласно приказу Минздрава РФ № 357, РАМН № 40 от 25.05.2007 г. (ред. от 24.05.2011 г.), лабораторией консервации тканей ФГБУ «ВЦГПХ» Минздрава России (г. Уфа) производился забор и консервация тканей твердой мозговой оболочки (ТМО) для дальнейшего производства биоматериалов. Однако приказом Минздрава России № 307н, РАН № 4 от 04.06.2015 г. ТМО была исключена из перечня объектов трансплантации. Тем не менее востребованность в аллогенных биоматериалах, с присущими данному виду ткани морфологическими характеристиками, сохранилась. С целью подбора альтернативных ТМО тканей были проведены комплексные исследования различных видов плотной соединительной ткани, таких как широкая фасция бедра, височная фасция, перикард. В настоящее время нами разработан лабораторный регламент по изготовлению биоматериалов из широкой фасции бедра (ШФБ) как альтернативного материала для операций, в которых ранее использовались биоматериалы, изготовленные из ТМО. Структура ШФБ была изучена гистологическими методами (от микро- до макроскопического уровня). Для изучения прочностных свойств ШФБ проводились биомеханические испытания на универсальной машине модели 1185 INSTRON (Англия). ТМО и ШФБ имеют схожую фиброархитектонику, которая представляет собой сложно переплетенный, относительно плотный соединительно-тканый каркас, состоящий из расположенных параллельно друг другу четко выраженных слоев волнообразных пучков коллагеновых волокон. При проведении сканирующей электронной микроскопии изучаемых тканей были выявлены солитарные пучки волокон между слоями, которые, переходя из одного слоя в другой, связывают их между собой. Однако следует отметить, что пучки коллагеновых волокон ШФБ имеют преимущественно однонаправленное расположение в слоях и более рыхлую структуру. Морфометрический анализ тканей показал, что среднее значение толщины пучков коллагеновых волокон ШФБ составляет $107,03 \pm 19,03$ мкм, ТМО – $50,31 \pm 0,90$ мкм. Среднее значение величины межпучковых пространств ШФБ составляет $39,32 \pm 6,66$ мкм, у твердой мозговой оболочки аналогичный показатель равен $7,16 \pm 1,41$ мкм. Изучение прочностных характеристик исследуемых тканей показало, что относительное удлинение ШФБ более чем в 2 раза превышает соответствующий показатель ТМО (ШФБ – $45,50 \pm 0,95\%$, ТМО – $20,5 \pm 0,12\%$). Результаты полученных исследований свидетельствуют о хорошей пластичности и растяжимости ШФБ. Анализируя морфологические данные, результаты морфометрии и биомеханического исследования, можно сделать вывод, что биоматериалы, изготовленные из широкой фасции бедра, являются достойной альтернативой биоматериалам, изготовленным из твердой мозговой оболочки, потому как имеют сходную архитектуру и близки по биомеханическим показателям.

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ

Шангина О.Р., Хасанов Р.А.

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

Несмотря на развитие тканевой инженерии и химии биополимеров, заготовка и консервация донорских тканей продолжает оставаться основным источником трансплантационных материалов для современной реконструктивной хирургии. Внедрение инновационных технологий в процесс их изготовления позволяет получать тканевые трансплантаты, максимально удовлетворяющие клиническим требованиям при полном соответствии действующим стандартам качества.

Тканевой банк Всероссийского центра глазной и пластической хирургии (г. Уфа) производит соединительно-тканые аллогенные биоматериалы, которые применяются в различных областях хирургии. Запатентованный многоступенчатый технологический процесс является научно обоснованным методом консервации и стерилизации донорских тканей. Первым этапом любой трансплантационной технологии является экспертиза трупа-донора. Забор донорских тканей осуществляется согласно действующему законодательству. Сыворотка крови всех потенциальных доноров проверяется на отсутствие антител к ВИЧ, гепатиту Б и С, на сифилис. Затем при помощи специально разработанной компьютерной программы фиксируются подробные данные о донорах. На следующем этапе прошедшие серологические исследования ткани подвергаются физико-химической обработке. Каждая ткань в зависимости от своей структуры и биохимического состава подвергается определенному методу обработки. Главное при физико-химическом воздействии – освободить ткани от клеток и сохранить их структурные, пластические свойства и биологически активные компоненты аморфного матрикса, для чего используются методики мембранолиза и экстракции иммуногенных компонентов тканей. Далее обработанные ткани используются для изготовления консервированных в этаноле, лиофилизированных и диспергированных биоматериалов. Для «выкраивания» биоматериалов заданных размеров и форм, подходящих по конфигурации для выполнения различных хирургических манипуляций, используется комплекс лазерного моделирования, разработанный по проекту специалистов банка в Российском федеральном ядерном центре (г. Саров). Лазерное моделирование позволяет существенно увеличить выпуск биоматериалов и обеспечивает сохранение их структуры и свойств. Для изготовления лиофилизированных биоматериалов используются специализированные сублимационные установки, позволяющие создавать новые, структурно-модифицированные биоматериалы, с заданными биологическими и физическими характеристиками. Отдельную группу представляют диспергированные биоматериалы, которые изготавливаются при помощи роторных и ультрацентрифужных мельниц. Использование щадящей технологии измельчения и фракционирования позволяет получать гомогенаты из мягких тканей с размером частиц от 30 до 250 мкм. Диспергированные биоматериалы хорошо смачиваются, образуя устойчивые суспензии, и беспрепятственно проходят через инъекционную иглу. Заключительным этапом изготовления аллогенных биоматериалов является стерилизация, которая осуществляется при помощи радиационно-технологического комплекса (РТК) на основе линейного ускорителя электронов ЛУ-7-2. Разработанная нами технология селективной радиационной стерилизации позволяет гарантировать стерильность и сохранение структуры, а также пластических свойств биоматериалов. Весь многоступенчатый технологический процесс проходит в контролируемых условиях: каждый этап процесса сопровождается контролем качества – тестирование доноров на особо опасные инфекции, входящий контроль донорского материала, контроль биоматериалов на соответствие регламенту, бактериологический контроль готовой продукции. Таким образом, научное обоснование, передовые технологии, методы контроля и соответствие стандартам каждого этапа изготовления аллогенных биоматериалов позволяют выпускать трансплантационный материал для всех областей восстановительной хирургии, гарантируя стерильность, сохранение их структуры и пластических свойств в течение 5 лет.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ВЛАГАЛИЩА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*Шангина О.Р.¹, Мусина Л.А.¹, Ящук А.Г.², Мусин И.И.², Мехтиева Э.Р.²,
Зайнуллина Р.М.², Молоканова А.Р.²*

¹ ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа

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

Цель – изучение влияния разных биоматериалов на восстановление слизистой влагалища крыс после повреждения.

Заживление ран после моделирования при помощи скальпеля на слизистой влагалища крыс линии Вистар (=60) изучено в контрольной группе (без лечения), в 1-й опытной группе (применение ксеногенного коллагенсодержащего препарата), во 2-й опытной группе (трансплантация диспергированной формы аллогенного биоматериала) и в 3-й опытной группе (введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток – МСК – из подкожно-жировой клетчатки). Имплантацию биоматериалов производили на 4-е и 8-е сутки после нанесения раны. Крыс выводили из опыта на 7, 14 и 30-е сутки, проводили гистологическое исследование. В контрольной группе выраженные воспалительные процессы приводили к поздней эпителизации, а к концу эксперимента к грубому рубцеванию собственной пластинки слизистой, нарушающей трофику тканей. При применении ксеногенного биоматериала интенсивность проявления воспалительных процессов в тканях была немного слабее по сравнению с контрольной группой и наиболее выраженной непосредственно вокруг биоматериала. Препарат не приводил к полноценной регенерации тканей, но в отличие от контрольной группы способствовал быстрой эпителизации и снижал степень воспаления. Имплантация низкоантигенного аллогенного биоматериала приводила к восстановлению эпителия и формированию структурно полноценной соединительно-тканной пластинки слизистой и подслизистой оболочки с хорошей васкуляризацией тканей. На 14-е сутки в глубоких слоях отмечалось несколько повышенное количество клеточных элементов, преимущественно макрофагов, малодифференцированных фибробластоподобных клеток, фибробластов, что расценивается как один из признаков процессов ремодуляции (созревания) новообразованной соединительной ткани. На 30-е сутки поврежденная слизистая выглядела почти интактной, определялись влагалищные складки. Использование аутологичных МСК у большинства (у 4 из 5) крыс, так же как во 2-й опытной группе, приводило к полной эпителизации раны и восстановлению соединительно-тканной пластинки слизистой и подслизистой оболочки, но к 30-м суткам ткань выглядела немного плотнее и содержала чуть меньше кровеносных сосудов. Эластичность ткани восстанавливалась, формировались влагалищные складки. Таким образом, быстрая эпителизация раны и формирование структурно полноценной соединительно-тканной пластинки слизистой и подслизистой оболочки влагалища с хорошей васкуляризацией тканей у экспериментальных крыс после механического повреждения происходит при трансплантации аллогенного биоматериала и аутологичных МСК.

**8. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ**

НАЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА, ПОЧКИ, ПЕЧЕНИ» (РОККОР-РЕЦИПИЕНТ)

Готье С.В.^{1, 2}, Шевченко А.О.¹⁻³, Котенко О.Н.⁴, Цирульников О.М.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

⁴ Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва

Вызванная вирусом SARS-CoV-2 пандемия послужила основанием для активных исследований, связанных с влиянием инфекции на функционирование важнейших регуляторных систем – иммунной, ренин-ангиотензин-альдостероновой и др.; их роли в механизмах развития и прогрессирования заболеваний; значения коморбидной патологии. Имеющиеся к настоящему времени данные, на которых строятся концепции и предположения в этой области, основаны большей частью на анализе механизмов действия и результатах экспериментальных исследований, и лишь в небольшой степени – на клинических данных.

Под эгидой ООТ «Российское трансплантологическое общество» инициировано и стартовало национальное клиническое исследование «Распространенность и Особенности Клинического течения **КО**ронавирусной инфекции у **РЕ**ЦИПИЕНТов сердца, почки, печени» (РОККОР-РЕЦИПИЕНТ), основная **цель** которого изучить распространенность, факторы риска, клинические проявления и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов солидных органов – сердца, почки, печени, – получающих иммуносупрессивную терапию.

Целесообразность проведения данного исследования определяется тем, что на фоне развития отечественной трансплантологии к началу 2020 года в Российской Федерации сформировалась многочисленная популяция лиц, перенесших трансплантацию органов. Трансплантация сердца, печени и почки позволяет спасти жизнь, восстановить трудоспособность пациентов с критическими, жизнеугрожающими состояниями, добиться физической и социальной реабилитации. Реципиенты имеют ряд особенностей, обусловленных физиологией трансплантированных органов и необходимостью в пожизненной иммуносупрессивной терапии, что может оказывать влияние на риск заражения вирусом SARS-CoV-2 и клиническое течение заболевания COVID-19. В частности, иммуносупрессия повышает вероятность инфекционных заболеваний, но снижает риск развития острого воспалительного ответа («цитокинового шторма»), более того, существует предположение, что ингибиторы кальциневрина, являющиеся основой комплексной иммуносупрессивной терапии, могут подавлять внутриклеточную репликацию коронавируса.

В задачи исследования входит оценка распространенности инфицирования SARS-CoV-2 среди реципиентов солидных органов; изучение клинических проявлений, осложнений и исходов COVID-19 у реципиентов сердца, печени и почки, получающих иммуносупрессивную терапию; изучение доступности и эффективности ресурсов здравоохранения для реципиентов солидных органов в условиях пандемии COVID-19 и связанных с ней ограничительных мер.

Дизайн исследования включает наличие двух частей – госпитальной и амбулаторной. В госпитальной части исследования принимают участие реципиенты, госпитализированные в специали-

зированный стационар с клиническими признаками COVID-19, в амбулаторной – реципиенты без клинических признаков вирусной инфекции, которым будет предложено заполнить специальные анкеты.

Тип исследования: наблюдательное (обсервационное), когортное, ретроспективное.

Заключение. Результаты исследования будут способствовать пониманию патогенетических механизмов новой коронавирусной инфекции и способов ее профилактики, а также могут быть использованы при создании клинических рекомендаций по диагностике и лечению коронавирусной инфекции у реципиентов солидных органов.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕСАЖЕННЫМ СЕРДЦЕМ

Готье С.В.^{1, 2}, Колоскова Н.Н.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Абрамова Н.Н.¹, Шмерко Н.П.¹, Захаревич Н.Ю.¹, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Гольц А.М.¹, Закирьянов А.Р.¹, Кван В.С.¹, Гончарова А.Ю.¹, Шевченко А.О.^{1, 2}

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

В декабре 2019 г. в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай, впервые был выявлен пациент с COVID-19. Возбудителем новой коронавирусной инфекции явился коронавирус SARS-CoV-2, приводящий к развитию острого тяжелого респираторного синдрома. После быстрого распространения COVID-19 в мире ВОЗ была объявлена пандемия. Множественные группы исследователей изучали возможности лечения COVID-19 в общей популяции. Возможность лечения пациентов с трансплантированными органами, в частности сердцем, в условиях необходимой иммуносупрессии в мире изучена крайне мало. Исследование, проведенное в единственном в РФ COVID-центре, открытом в крупнейшем трансплантационном центре РФ – ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России для трансплантированных пациентов, призвано помочь разобраться в сложностях проведения патогенетической и этиотропной терапии, ее согласованности с протоколами иммуносупрессии и возможности поддержки адекватной функции трансплантата.

Цель – анализ опыта лечения COVID-19 у пациентов с трансплантированным сердцем в условиях COVID-центра ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Материал и методы. В COVID-центре ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России прошли лечение 16 пациентов с трансплантированным сердцем, среди них 15 мужчин и 1 женщина, средний возраст составил $49,19 \pm 11,2$ года. Все пациенты до выявления у них COVID-19 получали стандартную иммуносупрессивную терапию, имели сохранную функцию трансплантата и находились под динамическим мониторингом НМИЦ трансплантологии. COVID-19 был подтвержден тестами ПЦР к РНК SARS-CoV-2.

Результаты. У большинства пациентов COVID-19 был выявлен на относительно ранних сроках, прошедших от момента трансплантации сердца (в среднем 320 дней). При выявлении симптомов COVID-19 проводилась незамедлительная редукция иммуносупрессивной терапии. Отменялись микофенолаты, доза такролимуса снижалась вдвое. Мы намеренно оставляли небольшие дозы метилпреднизолона в схеме иммуносупрессивной терапии. В отделении 93,75% реципиентов сердца получали терапию азитромицином; у 31,25% пациентов в связи в высокой степени поражения легочной ткани и значимыми лабораторными изменениями проводилась терапия гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира. Все пациенты получали терапевтические дозы низкомолекулярного гепарина. На фоне приема специфичной терапии у пациентов отмечался значительный прирост концентрации такролимуса, максимальные значения которой повышались до 663% от исходных. Средне-минимальные значения С-реактивного белка составили $7,63 \pm 9,94$ Ед/л, средне-максимальные значения $44,19 \pm 31,96$ Ед/л; средне-минимальное значение Д-димера составило $478 \pm 237,83$ нг/мл, средне-максимальное значение – $1145,47 \pm 1221,3$ нг/мл. Уровень интерлейкина-6 колебался в диапазоне 1,5 – 58,6 пг/мл. На фоне проводимого лечения у 15 (93,75%) реципиентов функция трансплантата оставалась удовлетворительной, фракция выброса в среднем составила $64,5 \pm 5,26\%$. У одного (6,25%) пациента отмечалось снижение ФВ до 33% при отсутствии морфологических признаков отторжения трансплантата. На фоне проводимого лечения у всех пациентов было отмечено постепенное

разрешение картины КТ-пневмонии. Среднее время длительности госпитализации составило $19,5 \pm 11,69$ дня.

Заключение. Соблюдение необходимого баланса патогенетической и иммуносупрессивной терапии позволило добиться значимого регресса клинических и лабораторных проявлений COVID-19, сохранив удовлетворительную функцию трансплантата и избежав применения инвазивной вентиляции легких, а также методов вспомогательного кровообращения. У всех пациентов благодаря проводимой сбалансированной терапии удалось избежать присоединения бактериальной легочной инфекции.

ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТА ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Колоскова Н.Н.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Попцов В.Н.¹, Абрамова Н.Н.¹,
Строков А.Г.^{1, 2}, Можейко Н.П.¹, Халилулин Т.А.^{1, 2}, Курбанмагомедова М.М.¹,
Сайфулина Н.Н.¹, Азоев Э.Т.¹, Шевченко А.О.^{1, 2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

В начале 2020 года вспышка новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на территории КНР превратилась в глобальную пандемию, охватившую весь мир. До настоящего времени в литературе не было данных о повреждении миокарда у реципиентов трансплантированного сердца на фоне пневмонии, обусловленной COVID-19.

Цель: представить клиническое наблюдение – случай пневмонии у реципиента сердца, обусловленной новой коронавирусной инфекцией и ассоциированного с ней острого повреждения миокарда трансплантированного сердца, подтвержденного биомаркерами и результатами эндомикардиальной биопсии.

Материалы и методы. Пациент И. 44 лет с диагнозом «наличие трансплантированного сердца от августа 2018 года» заболел остро в конце апреля 2020 года, когда появились жалобы на лихорадку до 38 °С, общую слабость, непродуктивный кашель, миалгию, аносмию. Тест ПЦР на SARS-CoV-2 дал положительный результат. По данным КТ ОГК от 18.05.2020 г. диагностирована атипичная пневмония, общая площадь поражения легких составила 15% (КТ – 1), пациент лечился в домашних условиях. В последующем отметил нарастание одышки, в связи с чем 10.05.2020 г. был госпитализирован. По данным ЭХО-КГ отмечено значительное снижение насосной функции ЛЖ и ПЖ трансплантата (ФВ ЛЖ – 28%) Проводилась многокомпонентная интенсивная медикаментозная терапия, включавшая инфузию добутамина и левосимендана, антибактериальную, иммуносупрессивную и симптоматическую терапию. По поводу почечной дисфункции проводились сеансы гемодиализа. На фоне лечения состояние пациента имело тенденцию к улучшению, ФВ ЛЖ увеличилась до 38%. В связи с наличием дисфункции сердечного трансплантата 23.05.2020 г. пациент был переведен в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова.

Материалы наблюдения. На момент перевода оценка по шкале NEWS 5 баллов. Состояние средней тяжести. SaO₂ 98–99% при дыхании атмосферным воздухом, нормотермия, ЧСС – 120 уд. в 1 мин, АД 110/70 мм рт. ст., пастозность голеней, печень не увеличена.

КТ органов грудной клетки в динамике от 25.05.2020 г.: в S2, S3-сегментах правого легкого очаги воспалительной инфильтрации по типу «матового стекла»; при контрольном КТ от 28.05.2020 года в S2, S3-сегментах правого легкого сохранялись остаточные мелкие очаги воспалительной инфильтрации по типу «матового стекла», размер и интенсивность которых уменьшились по сравнению с предыдущим исследованием. ЭКГ – ритм предсердный, ЧСС 100 уд. в мин, снижение вольтажа зубцов R во всех отведениях, полная блокада левой ножки пучка Гиса, замедление A-V-проводимости. Повышение электрической активности ПЖ. Диффузно-трофические изменения миокарда ЛЖ. ЭХО-КГ: Диффузный гипокинез стенок ЛЖ и ПЖ. ЛЖ: Конечнo-диастолический объем (КДО) – 106 мл, конечнo-систолический объем (КСО) – 71 мл, ФВЛЖ 33%, ПЖ – 2,6 см, недостаточность МК и ТК 2-й степени. Толщина межжелудочковой перегородки 1,2 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,2 см. При контрольной ЭХО-КГ после проведенного лечения ФВ ЛЖ возросла до 51%,

уменьшились объемы ЛЖ: КДО – 81 мл, КСО – 40 мл, однако сохранялись диффузный гипокинез и недостаточность атриовентрикулярных клапанов 2-й степени. Сохранялась дисфункция правого желудочка. По лабораторным данным выявлено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 121 мг/л, NT-proBNP – до 5161 нг/мл, тропонина I – до 3,94 нг/мл, АЛТ – до 290 Ед/л, ЛДГ – 236,1 Ед/л, фибриногена – до 6,07 г/л, Д-димера – до 883 нг/мл. Уровень интерлейкина-6 составил 22,12 пг/мл. На фоне проведенного лечения при контроле лабораторных показателей отмечалась положительная динамика в виде снижения уровней СРБ до 15 мг/л, NT-proBNP – до 32 054 нг/мл, тропонина I – до 0,62 нг/мл, АЛТ – до 112 Ед/л, фибриногена – до 4,67 г/л, Д-димера – до 420 нг/мл. Скрининговые тесты на другие вирусы (цитомегаловирус, вирус Эбштейн–Барр, вирус простого герпеса I и II типов) были отрицательными. В связи с наличием подтвержденной COVID-19 пневмонии пациент получал азитромицин в суточной дозе 500 мг, а также низкомолекулярный гепарин в лечебной дозе. Была модифицирована иммуносупрессивная терапия – отменен микофенолата мофетил, снижена дозировка такролимуса. В связи с наличием бивентрикулярной дисфункции трансплантата пациент получал постоянную инфузию допамина в терапевтических дозировках. В связи с почечной дисфункцией пациенту проводился программный гемодиализ. С целью подтверждения/исключения острого отторжения была выполнена эндомикардиальная биопсия, которая не подтвердила гипотезу острого отторжения, но выявила следующие морфологические находки: во всех образцах выявлена баллонная дистрофия кардиомиоцитов, перинуклеарный отек. В эндокарде отмечена очаговая воспалительная инфильтрация мононуклеарными клетками с примесью единичных лейкоцитов. В сосудах микроциркуляторного русла отмечалась активация эндотелиальных клеток. Имел место диффузно-очаговый отек интерстиция. Найденные морфологические изменения не вполне специфичны, но с учетом клинико-лабораторных данных могут быть дополнением к верификации вирусного поражения миокарда трансплантированного сердца.

Выводы. Представлено первое описание доказанного клинико-лабораторными данными и результатами эндомикардиальной биопсии случая COVID-19-ассоциированного повреждения миокарда у реципиента трансплантированного сердца. Нарушение микроциркуляторной функции эндотелия на фоне новой короновиральной инфекции и развитие системного воспалительного ответа привело к тяжелому бивентрикулярному повреждению миокарда трансплантированного сердца.

ОРГАНИЗАЦИЯ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Котенко О.Н.¹, Виноградов В.Е.^{1, 2}, Дорофеева Е.Г.¹, Васина Н.В.^{1, 2}, Иванова Е.С.¹, Бердинский В.А.¹, Островская И.В.¹, Скрыбина И.А.¹, Ким И.Г.¹

¹ Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва

² ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», Москва

Лавинообразное распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 потребовало оперативных решений в организации медицинской помощи людям с хроническими заболеваниями, и особенно пациентам с необходимостью постоянной иммуносупрессивной терапии, к которым относятся пациенты после трансплантации органов. Предотвратить, когда возможно, инфицирование и организовать консультативную помощь пациентам в условиях быстро развивающейся пандемии являлось главной задачей врачей консультативно-диагностического нефрологического отделения (КДНО) ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». К моменту развития пандемии, на 1 января 2020 г. в реестре Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки (Центр) состояло на учете 4320 пациентов после трансплантации органов, из них 3200 – после трансплантации почки, 750 – после трансплантации печени, 317 – после трансплантации сердца и 53 – после трансплантации легких. Одной из задач Центра является обеспечение иммуносупрессивными препаратами всех пациентов после трансплантации органов, жителей города Москвы.

Цель – предотвращение случаев инфицирования и обеспечение регулярного обследования и наблюдения нефрологами в период пандемии пациентов после трансплантации органов.

Материалы и методы. В соответствии с решением Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ), с января 2020 г. при выписке иммуносупрессивных препаратов для пациентов после трансплантации органов срок обеспечения лекарственными средствами был увеличен до 6 месяцев. Организовано наличие достаточного количества препаратов в аптеке. С марта 2020 г. в КДНО организована работа врачей-нефрологов, обеспечивающая возможность дистанционной консультации пациентов. Выделены специальные номера мобильных телефонов для консультации пациентов после трансплантации почки. На сайтах ДЗМ и ГКБ № 52 представлены выделенные номера телефонов, а также электронный адрес, по которому пациенты могли обратиться к сотрудникам КДНО. Интенсифицирована работа в системе дистанционного мониторинга Трансплант.нет, позволяющая каждому пациенту персонально вести онлайн дневник, мониторинг своего состояния, обеспечивать быструю связь со своим лечащим врачом и обмен информацией (лабораторные данные, выписки/заключения). Врачи, участвующие в Трансплант.нет, продолжают свою работу как в КДНО, так и в стационарном отделении патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52». Организовано амбулаторное наблюдение пациентов после трансплантации почки, имеющих или перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, но не нуждающихся в стационарном лечении. В Московском регистре пациентов с нефрологической патологией выделен реестр пациентов с COVID-19, на основе которого организована систематическая работа: связь с врачом по телефону или по электронной почте не менее 1 раза в 2 дня и лабораторный контроль (определение концентрации в крови ингибиторов кальциневрина, клинический анализ крови, СРБ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ферритин, Д-димер) не менее 1 раза в 7 дней. Организованы очные консультации, необходимые для решения вопросов, которые невозможно решить при заочной консультации. За 2 дня до планируемой консультации формируется список ожидаемых на посещение пациентов

с точным временем их приема, выделение специальных кабинетов со всем необходимым набором противоэпидемических и санитарных мероприятий. Лабораторный контроль пациентов после трансплантации органов осуществлялся на основании рекомендаций врача-консультанта. В то же время из регистра пациентов был сформирован список с ранним сроком трансплантации (всего 180 пациентов), которым необходим лабораторный контроль не менее 1 раза в мес. Организован выезд на дом медсестры к отдельным пациентам, по рекомендации врача-консультанта, для забора крови. Транспортировка медицинского персонала осуществлялась волонтерскими организациями. Госпитализация пациентов после трансплантации почки осуществляется как на основании показаний врача-консультанта на основе предварительного наблюдения, так и на основании urgentных показаний, выявленных врачом «скорой помощи».

Результаты. Всего было зарегистрировано 120 пациентов после трансплантации почки, имеющих или перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (3,75% от общего числа пациентов после трансплантации почки), из них умерших 16 пациентов, что составляет 13,3% от общего числа заболевших. Контроль концентрации в крови ингибиторов кальциневрина проведен всем 180 пациентам с ранним сроком трансплантации. Все пациенты после трансплантации были обеспечены в срок иммуносупрессивными препаратами до 6 мес. Реализация только по препарату такролимус в I квартале 2019 г. составила 13 797 упаковок, в I квартале 2020 г. – 22 951 упаковок. Количество выездов медсестры на дом – 38. Увеличилось количество пациентов в системе дистанционного мониторинга Трансплант.нет со 100 пациентов в 2019 году до 500 за первый квартал 2020 года. Средняя нагрузка на врача, которая является дополнительной к его основной работе, составила 50 пациентов. За время работы «горячей линии» проведено более 10 000 заочных консультаций, обработано более 5000 электронных писем. Проведено 2850 очных консультаций.

Заключение. Согласованная работа Департамента здравоохранения города Москвы, медицинских и общественных организаций в соответствии с оперативно издаваемыми приказами, методическими рекомендациями и алгоритмами лечения помогла достичь положительных результатов в оказании амбулаторной медицинской помощи, наладить продуктивный контакт с каждым пациентом на основе современных возможностей коммуникации и выбрать удобный для них формат общения.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Артюхина Л.Ю.¹, Котенко О.Н.¹, Фролова Н.Ф.¹, Столяревич Е.С.^{1, 2}

¹ Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 повлекла за собой глобальные последствия, обусловленные как широким распространением инфекции в мире, так и отсутствием в настоящее время доказанной эффективной терапии, резистентностью к проводимому лечению у значительной части заболевших, и как следствие, значительной летальностью, особенно в группах высокого риска. Одной из наиболее проблемных категорий больных в период пандемии являются реципиенты почечного трансплантата ввиду наличия у них совокупности различных факторов риска: длительной иммуносупрессии, коморбидного фона больных, последствий хронической болезни почек, а также ограниченные возможности применения некоторых лекарственных препаратов из-за неблагоприятных их взаимодействий.

Целью исследования было проанализировать течение заболевания COVID-19 у пациентов, перенесших трансплантацию органов, и оценить факторы, влияющие на прогноз заболевания, оптимизировать подходы к лечению этих больных.

Материалы и методы. За период с 15.04.20 по 15.06.20 в стационаре нашей клиники было пролечено 68 человек (38 мужчин и 30 женщин). Средний возраст составил $49,7 \pm 9,2$ года (от 22 до 70 лет). Диагноз COVID-19 был верифицирован методом ПЦР. По данным МСКТ во всех случаях выявлялось характерное поражение легких различной степени тяжести.

Результаты. Срок после АТП составлял в среднем $62,6 \pm 72,7$ мес. (диапазон от 1, 5 мес. до 24 лет). У 21 человека (30,9%) срок после АТП не превышал 1 года (в том числе был менее 3 месяцев у 13 из них), у 22 человек (32%) этот показатель находился в диапазоне от 1 до 5 лет, в 14 случаях (20,5%) – от 5 до 10 лет, и у 11 пациентов (16%) превышал 10 лет. У всех пациентов имелись КТ-признаки пневмонии. При этом КТ 2-й ст. было у 25 пациентов (37%); КТ 3-й ст. – у 36 пациентов (53%); КТ 4-й ст. – у 7 пациентов (10%). Длительность госпитализации варьировала от 8 до 31 суток, в среднем составляя $14,1 \pm 5,9$ сут. Пациенты с КТ 3-й и 4-й ст. имели прогрессирующую дыхательную недостаточность, нуждались в кислородной поддержке. Семь пациентов были переведены на ИВЛ, с летальным исходом. У большинства пациентов – 63 из 68 (92,6%) – на момент госпитализации отмечалась умеренная дисфункция трансплантата, не превышавшая 200 мкмоль/л. В 5 случаях (7,4%) дисфункция была выраженной (более 400 мкмоль/л) и требовала проведения заместительной почечной терапии. Уровень креатинина плазмы в среднем составлял $168,6 \pm 92,7$ мкмоль/л. За время госпитализации у 20 пациентов (29,4%) с имеющейся умеренной дисфункцией развилось острое почечное повреждение с последующим восстановлением функции трансплантата до исходного уровня в 15 случаях из 20 (5 случаев – пациенты с прогрессирующей дисфункцией в рамках полиорганной недостаточности – закончились летальным исходом). Стартовая иммуносупрессивная терапия (ИСТ) включала в себя преднизолон, препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы кальциневрина (такролимус – 91%, циклоспорин 9%). Во всех случаях проводилось изменение базисной ИСТ, включавшее отмену препаратов микофеноловой кислоты, минимизацию дозы ингибиторов кальциневрина (целевая концентрация 1,5–3 нг/мл для такролимуса и 30–50 нг/мл для циклоспорина), и повышение дозы преднизолона на 5 мг относительно текущей дозировки. 30% пациентов имели высокие концентрации такролимуса (на фоне обычных дозировок препарата), что требовало временной отмены ингибиторов кальциневрина (на 2–5 дней). Всем пациентам на-

значалась антибактериальная терапия: стартовая терапия – левофлоксацин либо азитромицин, с последующей коррекцией в зависимости от эффективности и данных микробиологических исследований. Всем пациентам проводилась противовирусная терапия: гидроксихлорохин в дозах, скорректированных на функцию почек. Ритонавир/лопинавир не применяли в связи с неблагоприятным лекарственным взаимодействием с основными препаратами ИСТ (такролимусом, циклоспорином). Патогенетическая терапия была проведена 53 пациентам (78%). Вводились антиинтерлейкиновые моноклональные антитела. Из них 38 пациентам (72%) назначался тоцилизумаб, в большинстве случаев в дозе, не превышавшей 200 мг. У 14 пациентов доза составляла от 240 до 600 мг. В 8 случаях (15%) вводился сарилумаб, в 5 случаях (9%) – кинакинумаб, в 2 случаях (4%) – нетакимаб. Выбор препарата, дозы и дополнительного введения определялся тяжестью клинко-лабораторной и рентгенологической картины. Этим пациентам также вводился внутривенный иммуноглобулин в средней дозе 10 г. Из 68 человек 61 (89,8%) был выписан с выздоровлением, 7 пациентов умерли. Таким образом, летальность составила 10,2%. Этот показатель не зависел от возраста и пола. У 5 пациентов из 7 умерших (71%) срок после АТП составлял менее года. Летальность также зависела от тяжести легочного поражения: при КТ4 – составила 43% (3/7), при КТ3 – 11,1% (4/36), у пациентов с КТ2 летальных исходов не было. При умеренной дисфункции этот показатель составил 8% (5/63), тогда как при выраженной дисфункции он был равен 40% (2 из 5).

Выводы. Пневмония, индуцированная COVID-19, характеризуется высоким риском прогрессирования легочного процесса и дыхательной недостаточности. Терапия COVID-19 включает в себя обязательную минимизацию ИСТ, а при средне-тяжелом и тяжелом течении – введение антиинтерлейкиновых препаратов и иммуноглобулина. Перевод на ИВЛ сопряжен с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания. Летальность не зависит от пола и возраста, однако коррелирует со сроком после АТП, тяжестью пневмонии и выраженностью дисфункции трансплантата.

ТРАНСПЛАНТАТЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТА С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Симонова Е.Н., Морозов Н.В., Губко А.А.

Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва

Введение. Респираторная и иммунная системы являются основными мишенями для новой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), однако в ряде публикаций описаны случаи острого повреждения собственных почек, с развитием острой почечной недостаточности. На сегодняшний день в литературе нет описанных случаев повреждения почечного трансплантата с исходом в гибель почечного трансплантата.

Материалы и методы. Пациент К., 21 год. Из истории заболевания пациента известно, что в связи с аномалией развития мочевой системы (гипоплазия собственных почек) с исходом в терминальную почечную недостаточность больному в январе 2018 года выполнена аллотрансплантация трупной почки, функция трансплантата немедленная, получал постоянную иммуносупрессивную терапию. В апреле 2020 г. у пациента выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная данными ПЦР) средней степени тяжести: КТ 1–2-й ст., в связи с чем пациент проходил лечение в специализированном стационаре; в связи с отрицательной динамикой в состоянии пациент был переведен в ГБУЗ «ГКБ № 52». В отделении пациент комплексно дообследован, отмечена положительная динамика по данным МСКТ легких, однако лабораторно у пациента выявлена отрицательная динамика относительно функции трансплантата, в связи с чем начата заместительная терапия гемодиализом. Выполнена МРТ почечного трансплантата, по результатам которой выявлен тромбоз почечного трансплантата с признаками пиелонефрита. Также стоит отметить, что у пациента имела место системная коагулопатия (гиперфибриногенемия, высокие значения D-димера) как проявление тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Пациенту в связи с утратой функции почечного трансплантата выполнена в экстренном порядке трансплантатэктомия (кровопотеря – 50 мл, время оперативного вмешательства – 95 минут). По данным гистологического исследования удаленного трансплантата: имеются множество артерий среднего и малого калибра с интраваскулярным тромбозом без явлений интимального артериита, определяются артериолы с интраваскулярным тромбозом, в зонах инфаркта отмечается диффузный некроз канальцевого эпителия с явлениями кариолизиса и очаговой, преимущественно нейтрофильной инфильтрацией, диффузно-очаговая плотная инфильтрация интерстиция лимфоцитами с примесью значительного числа нейтрофилов и образованием микроабсцессов. Заключение: кортикальный некроз трансплантата с явлениями тромботической микроангиопатии и признаками вторичного инфицирования.

Обсуждение. В настоящее время проблема активации иммунного каскада при тяжелых инфекциях остается недостаточно изученной. Однако не вызывает сомнений связь тяжелых инфекций с развитием системного поражения, обусловленного гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Схожесть механизма воспаления объединяет картину цитокинового шторма при коронавирусной инфекции с рядом аутоиммунных заболеваний. Кроме того, патологическая коагуляция, выявляемая как при аутовоспалительных заболеваниях, так и при инфекционных, и в частности COVID-19, является важным признаком системного воспаления. Также известно о влиянии провоспалительных цитокинов на все пути коагуляции. Методом тромбоэластометрии возможна оценка изменения профиля свертывания в присутствии избыточных титров IL-1 β , IL-6 и IL-8. Помимо патологической коагуляции в патогенезе микроангиопатии значительную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая является основным детерминантом микрососудистого повреждения путем смещения сосудистого равновесия в сторону большей вазоконстрикции с последующей ишемией органов, воспалением с ассоциированным отеком ткани и прокоагулянтным состоянием.

Заключение. COVID-19-индуцированный эндотелиит может вызывать системное нарушение повреждения микроциркуляторного русла, сосудов среднего калибра, в том числе и трансплантированного органа.

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ФОНЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-COV-2 (COVID-19)

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

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

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

Введение. С марта 2020 года развитие пандемии коронавирусной инфекции затронуло все группы населения. Социальная значимость патологии и скорость распространения инфекционного агента сместили вектор внимания специалистов в сторону пациентов с наиболее тяжелым преморбидным фоном, к значимым факторам которого относится хроническая болезнь почек в терминальной стадии. Однако данных о влиянии COVID-19 на разрешение функции трансплантата и тяжести течения инфекционного процесса на фоне иммуносупрессивной терапии на сегодняшний день недостаточно. Мы рассмотрели исходы заболевания у 9 пациентов в раннем послеоперационном периоде и представляем свой клинический опыт.

Материалы и методы. В указанный период (с начала марта 2020 г. по апрель 2020 г.) выполнено девять вмешательств по пересадке почечного трансплантата. Характеристики группы: мужчины составили 77,8% (7); женщины – 22,2% (2). Средний возраст – 41,9 года (от 29 до 66). Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 33,3% (3), избыточная масса тела – у 44,4% (5), патология коронарных сосудов в анамнезе – 22,2% (2). Инфицирование COVID-19 установлено на госпитальном этапе у 55,6% пациентов (5).

Результаты. Из девяти пациентов после трансплантации в раннем послеоперационном периоде COVID-19 диагностирован у 55,6% (5). Показатели креатинина и СКФ соответствовали ожидаемым на ранних сроках после трансплантации с тенденцией к стабилизации. Наиболее тяжелое развитие заболевания отмечалось у пациентов с избыточной массой тела, поражением коронарного русла в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа. В указанных случаях не отмечалось отчетливой корреляции с возрастной группой, гендерной принадлежностью, исходной патологией почек. Нахождение в условиях отделения интенсивной терапии потребовалось 2 пациентам, тяжесть состояния определялась степенью поражения легочной ткани. В указанных случаях проводилась максимальная редукция иммуносупрессии. Несмотря на указанное, заместительная почечная терапия была востребована на относительно поздних сроках заболевания и ассоциировалась с нарастающей дыхательной недостаточностью и высокой степенью интоксикации. Лечение пациентов со среднетяжелой формой заболевания проводилось согласно установленным рекомендациям, на фоне редукции ММФ. Функция почечных трансплантатов оставалась стабильно удовлетворительной с положительной динамикой, что находило отражение в показателях скорости клубочковой фильтрации и азотемии.

Выводы

1. Несмотря на небольшую выборку, количество пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (COVID-19), составило 55,6% (5 пациентов), что соответствует процентному соотношению заболевших в общей популяции.
2. Летальность составила 22,2% (2 пациента), что существенно выше показателей среди других групп населения, но коррелирует с показателями смертельных исходов среди пациентов тяжелого преморбидного фона.
3. Среднетяжелое течение заболевания отмечалось у 33,3% (3) пациентов, что также близко к среднепопуляционным показателям.
4. Учитывая полученные данные, сопоставимые в процентном соотношении со статистикой в прочих группах населения, можно выдвинуть предположение, что тяжесть состояния инфицированных пациентов на ранних сроках после трансплантации в большей степени определялась сопутствующими патологиями, а не характером проводимой иммуносупрессивной терапии.

ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ У РЕЦИПИЕНТА ПОЧКИ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Хасанова М.И., Гайнуллов А.Н., Кадыров О.М., Ситкина К.В., Амиров А.Р.

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Казанская государственная медицинская академия –

филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань

В декабре 2019 г. началась пандемия, связанная с коронавирусом SARS-CoV-2. Учитывая немногочисленность публикаций по течению заболевания у реципиентов почки, мы решили представить информацию по пациенту, получавшему лечение под контролем нашего центра трансплантации во временном инфекционном госпитале для больных COVID-19.

Пациент С., 44 года, страдающий подагрической нефропатией, ХБП 5-й стадии (пересадка почки в январе 2017 г.), обратился к врачу 18 апреля 2020 г. с жалобами на повышение температуры до 38,8°, озноб. В связи с этим был госпитализирован в инфекционную больницу. На 4-е сутки при нарастании одышки переведен в отделение интенсивной терапии. Двукратно методом ПЦР обнаружена РНК SARS-CoV-2. Диагностирована коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, вирус-идентифицированная, тяжелое течение, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, ДН2. На фоне пневмонии 26.04.20 г. развился острый инфаркт миокарда с зубцом Q передне-перегородочной области левого желудочка; впервые выявлен сахарный диабет 2-го типа в стадии субкомпенсации. Уровень креатинина крови повысился с 114 мкмоль/л до заболевания (по данным амбулаторной карты) до 161 мкмоль/л на момент поступления в стационар (при концентрации такролимуса 4,5 нг/мл). Назначена терапия: азитромицин, меронем, гидроксихлорохин, калидовир, клексан, инсулиноterapia, инсуффляция кислорода. Пациенту проведена конверсия иммуносупрессивной терапии: отменена микофеноловая кислота, доза пролонгированного такролимуса уменьшена с 8 до 2 мг, доза метилпреднизолона увеличена с 8 до 16 мг. Отмечалась регрессия инфекционного процесса: нормализация температуры, уменьшение одышки. На РКТ легких в динамике отмечалось уменьшение интенсивности и объема выявленных ранее очагов в зоне «матового стекла». ПЦР РНК SARS-CoV-2 в динамике не обнаружена. Однако 6.05.2020 г. отмечалось снижение диуреза до анурии. В анализе крови уровень креатинина достиг 480 мкмоль/л при концентрации такролимуса 30 нг/мл. Протокол ультразвукового исследования трансплантата: размеры 123 × 59 мм², паренхима 19 мм, эхогенность паренхимы обычная. Пирамидки правильной формы. Кровотоки прослеживаются во всех отделах. Такролимус отменен, что привело к положительной клинико-лабораторной динамике: отмечалось восстановление диуреза, снижение уровня азотистых шлаков до уровня 104 мкмоль/л, концентрации такролимуса 4,5 нг/мл через 5 дней. Можно думать, что на фоне приема гидроксихлорохина, антиретровирусных препаратов требуется намного большее снижение дозы ингибиторов кальциневрина (такролимуса) для поддержания целевой концентрации препаратов и профилактики острого почечного повреждения.

9.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В ОТДЕЛЕНИИ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Кузьменкова Л.Л., Руммо О.О., Щерба А.Е., Дзядзько А.М.

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

Актуальность. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) остаются актуальными для стационаров трансплантологического профиля всего мира. Высокая заболеваемость внутрибольничными инфекциями (ВБИ) является следствием целого ряда нерешенных проблем, связанных с отсутствием системного подхода к организации профилактики и борьбы с ИСМП.

Цель: оценить эффективность внедрения инфекционного контроля (ИК) на примере отделения анестезиологии и реанимации трансплантологического профиля ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Материалы и методы. Работа по внедрению ИК проводилась на базе отделения анестезиологии и реанимации трансплантологического профиля. Изучение особенностей отделения, эпидемического процесса, факторов риска, микробиологического пейзажа проводилось на основании данных оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа.

Результаты. Работа по разработке системы ИК и ее внедрению начата в 2018 году. Была проведена оценка состояния и тенденции развития эпидемического процесса, результатов эпидемиологической диагностики и выявлен ряд проблем для дальнейшего принятия обоснованных управленческих решений в рамках реализации программы ИК.

В отделении осуществляется ежедневное эпидемиологическое наблюдение, выявление и учет нозологических форм ИСМП.

Проводится подготовка медицинского персонала и регулярное обучение на рабочих местах по вопросам профилактики ИСМП.

В учреждении имеется собственная бактериологическая лаборатория с современным оборудованием. Для быстрой и точной идентификации микроорганизмов внедрена в работу профессиональная платформа MALDI-TOF MS. Введена схема микробиологического обследования реципиентов перед трансплантациями и посевы консервирующих растворов донорских органов.

Разработаны и внедрены профилактические мероприятия, такие как гигиеническая обработка кожи донора перед забором водным раствором хлоргексидина, деконтаминация кишечника реципиента, замена антисептика для обработки операционного поля и послеоперационных ран на спиртовой хлоргексидин, ежедневный тщательный уход за пациентами и их девайсами в послеоперационном периоде, а также коррекция дезинфекционных мероприятий в отделении и ежедневный контроль за соблюдением гигиены рук. В результате проведенной работы удалось снизить инцидентность с 7,1 до 2,2 на 100 пациентов в год.

Выводы. Инфекционный контроль – это эффективная функционирующая система улучшения результатов трансплантации органов. Проведенная работа демонстрирует эффективность простых профилактических и организационных мер контроля за инфекциями, доказывающих оправданность их внедрения.

КАРБАПЕНЕМРЕЗИСТЕНТНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Шарапченко С.О.¹, Саитгареев Р.Ш.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Драбкина И.В.¹,
Кормилицина В.Г.¹, Габриэлян Н.И.¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

На сегодняшний день все большую актуальность приобретает проблема глобального распространения карбапенемрезистентных нозокомиальных патогенов, провоцирующих развитие тяжелых инфекционных осложнений у пациентов хирургического профиля. Ввиду стремительного снижения доли чувствительных штаммов клиницисты по всему миру сталкиваются с ограниченностью возможных вариантов антимикробной терапии и неэффективностью эмпирических схем. Особенно остро данная проблема стоит в клиниках трансплантологической специализации, пациенты которых нуждаются в постоянной иммуносупрессивной терапии, с одной стороны, позволяющей обеспечить стабильное функционирование трансплантата, но с другой – повышающей риск развития тяжелых инфекционных осложнений у реципиентов донорских органов. Среди наиболее опасных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью к группе бета-лактамов антибиотиков Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет группу из шести патогенов, объединенных термином ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*

Цель: анализ динамики лекарственной устойчивости штаммов грамотрицательных возбудителей опасных нозокомиальных инфекций (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas spp.*), выделенных из крови реципиентов донорских органов, к имипенему и меропенему за последнее десятилетие в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Материалы и методы. Обобщены и ретроспективно проанализированы данные чувствительности штаммов *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* и *Pseudomonas spp.*, выделенных из крови пациентов, перенесших трансплантацию органов в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в период с 2009-го по 2019 год включительно. Выделение микроорганизмов проводилось общепринятыми бактериологическими методами. Идентификация возбудителей осуществлялась с помощью панелей BDCristal, базы данных BBLCristalMIND и панелей MicroScanWalkAway 96 PlusSystem (США). Для статистической обработки данных использовался программный пакет Statistica для ПК Вер. 10. Стат Софт Инк. Талса, Оклахома, США. Сравнение различий пропорций качественных признаков осуществлялось посредством критерия Хи-квадрат Пирсона. Двусторонний уровень обозначения статистической значимости выбран $p < 0,05$.

Результаты. Анализ данных, полученных с 2009-го по 2019 год, показал, что уровень летальности, ассоциированной с выделением грамотрицательных микроорганизмов из крови реципиентов, достоверно выше, чем в случае выделения представителей грамположительной флоры ($p < 0,001$)

Отмечается динамика ежегодного снижения чувствительности *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella spp.* к таким широко применяемым антибиотикам, как имипенем и меропенем (см. табл.).

Таблица

Динамика чувствительности к имипенему и меропенему штаммов *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* и *Pseudomonas spp.*, выделенных из крови пациентов с 2009-го по 2019 год

Год	<i>Acinetobacter spp.</i>		<i>Klebsiella spp.</i>		<i>Pseudomonas spp.</i>	
	Имипенем	Меропенем	Имипенем	Меропенем	Имипенем	Меропенем
2009	100,0%	51,7%	100,0%	100,0%	21,2%	20,6%
2010	84,6%	68,0%	78,8%	62,5%	16,7%	16,7%
2011	21,1%	5,3%	85,2%	67,2%	18,9%	16,3%
2012	17,4%	13,6%	78,8%	57,1%	13,5%	4,3%
2013	28,0%	16,0%	64,3%	60,7%	25,7%	22,9%
2014	17,9%	31,4%	78,4%	53,7%	66,7%	66,7%
2015	0,0%	10,9%	63,0%	38,5%	12,5%	20,0%
2016	0,0%	19,6%	34,6%	26,9%	0,0%	0,0%
2017	0,0%	12,5%	35,7%	17,6%	0,0%	14,3%
2018	0,0%	7,7%	39,5%	15,8%	36,4%	36,4%
2019	0,0%	28,6%	37,7%	19,6%	12,5%	30,0%

Волнообразный характер устойчивости штаммов *Pseudomonas spp.* не позволяет сделать однозначных выводов, как в случае с *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella spp.*, однако следует отметить периоды резкого снижения чувствительности в 2012 г. и 2015–2016 гг. Оценка подобной картины влечет закономерное предположение о возможном росте антибиотикорезистентности *Pseudomonas spp.* и в ближайшие годы. Таким образом, в вопросах планирования антимикробных мер и тактики сдерживания очевидна важность прогностических инструментов, в частности мониторинга ежегодной чувствительности больничных патогенов.

Заключение. Наши данные демонстрируют особенности возбудителей внутрибольничных инфекций в отношении устойчивости к антибиотикам. Изучение отличительного профиля чувствительности к карбапенемам каждого патогена может помочь подобрать адекватную антимикробную стратегию и стать эффективным инструментом в вопросах сдерживания глобального роста лекарственной устойчивости опасных микроорганизмов.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ ОТ ДОНОРОВ С ВНЕЗАПНОЙ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ НЕОБРАТИМОЙ ОСТАНОВКОЙ СЕРДЦА

Скворцов А.Е.¹, Ванин А.Е.², Кутенков А.А.^{2, 3}, Резник О.Н.¹⁻³

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

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Введение. Высокая смертность потенциальных реципиентов в листе ожидания органов вынуждает трансплантологическое сообщество обращаться к новым донорским ресурсам. Аппаратное восстановление кровообращения (АВК) в комплексе сердечно-легочной реанимации (СЛР) является одним из способов эффективного спасения жизни при внегоспитальной внезапной сердечной смерти (ВСС). Если этот метод неэффективен и пациент умер, а организм его находится на искусственном кровообращении, то всегда необходимо осуществлять переход к посмертному донорству.

Цель исследования: оценка эффективности операций по пересадке органов от доноров с внегоспитальной ВСС с применением экстренного аппаратного восстановления кровообращения и перфузией органов *in situ*.

Материалы и методы. С 2017-го по 2019 год в стационарное отделение скорой медицинской помощи (СОСМП) Первого медицинского университета было доставлено 62 пациента с внегоспитальной ВСС на фоне продолжающейся механической СЛР (Lucas 2). Решение об использовании АВК (RotaFlow, Maquet) принималось дежурным врачом СОСМП после диагностики в стационаре (ангиография, КТ, УЗИ, ЭКГ и т. д.). Особое внимание было уделено соблюдению критериев включения умершего пациента в «донорский» протокол ($n = 17$, ж. – 2, м. – 15). Во время продолжающейся механической СЛР и ИВЛ выполнялась пункция и канюляция бедренных сосудов. Некоторые доноры ($n = 9$) были исключены из протокола после начала перфузии в связи с техническими проблемами, массивным кровотечением, транспозицией канюль, тромбозом оксигенатора и т. д. Средний возраст погибших составил $38,11 \pm 12,65$ года.

Результаты. Почечные трансплантаты были пересажены 16 иммунологически совместимым реципиентам (ср. возраст – $46,75 \pm 11,74$ года, ж. – 6, м. – 10). Наблюдалось два первично не функционирующих трансплантата (ПНФТ) (12,5%), отсроченная функция наблюдалась в 8 случаях (50%), немедленная функция – 6 случаев (37,5%). Уровень сывороточного креатинина на 21-е сутки составил $0,276 \pm 0,141$ ммоль/л. Также было пересажено три печеночных трансплантата (ср. возраст реципиентов – $58,7 \pm 7,2$ года, ж. – 2, м. – 1). В одном случае наблюдалась отсроченная функция трансплантата, в двух – немедленная. Биохимические показатели на 21-е сутки: АЛТ – $125,5 \pm 81,3$ Ед/л, АСТ – $29,4 \pm 0,6$ Ед/л, общий билирубин – $36,6 \pm 18,3$ мкмоль/л. Актуальная выживаемость трансплантатов составила в группе пересадки почки 87,5%, пересадки печени – 100%.

Выводы. В тяжелых случаях, когда выполняемые мероприятия СЛР оказались неэффективными, использование АВК у доноров после внегоспитальной внезапной сердечной смерти является эффективным методом получения полноценных жизнеспособных трансплантатов для пересадки реципиентам не только почек, но и экстраренальных органов.

ПОТЕНЦИАЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ микроРНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ В ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*Пирожков И.А.¹, Малышев М.Е.^{1, 2}, Резник О.Н.¹, Скворцов А.Е.¹,
Кузьмин Д.О.¹, Хабирова Т.Г.¹*

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Введение. Определение качества пересаживаемого органа на этапе подготовки к трансплантации представляется важной задачей в области трансплантологии. Однако в настоящее время точная своевременная оценка функции органа вызывает определенные трудности в связи с недостатком специфичных биомаркеров. Аппаратная перфузия донорского органа существенно улучшает исход трансплантации, увеличивает срок выживаемости трансплантата. При этом перфузионный раствор может послужить ценным источником биомаркеров для оценки качества трансплантата еще в предоперационном периоде, к тому же данный материал можно получать неинвазивно и при этом достоверно оценивать состояние целого органа еще до проведения операции.

Перспективным направлением оценки качества трансплантата представляется определение уровня экспрессии специфичных микроРНК. МикроРНК относятся к классу малых эндогенных некодирующих РНК длиной 19–25 нуклеотидов, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов эукариот. Возможность использования микроРНК для диагностики состояния органа обусловлена особыми свойствами молекулы: микроРНК стабильна в биологических средах, может успешно выделяться из образцов различных тканей, уровни экспрессии микроРНК не различаются по полу и возрасту, количественный анализ экспрессии микроРНК может быть проведен с помощью стандартных лабораторных методик.

Цель исследования: определить величину экспрессии специфичных микроРНК в образцах перфузатов донорских почек, установить возможность использования микроРНК в качестве биомаркеров качества трансплантата в предтрансплантационном периоде.

Объект исследования: планируется обследование образцов перфузатов донорских почек во время текущего забора и находящихся на хранении в биобанке Санкт-Петербургского координационного центра органного донорства.

Методы исследования: биоинформационный анализ, ПЦР в реальном времени, статистический анализ.

Проведен поиск микроРНК-кандидатов в электронных информационных системах микроРНК: TargetScan (<http://www.targetscan.org>), MiRanda (<http://www.microrna.org>), MiRBase (<http://www.mirbase.org>). Выбраны наиболее перспективные для исследования микроРНК-кандидаты: микроРНК-10, микроРНК-15, микроРНК-20, микроРНК-21, микроРНК-142, микроРНК-146, микроРНК-155, микроРНК-223. По итогам комплексного исследования наиболее ценных в прогностическом плане микроРНК-кандидатов планируется разработать мультиплексную диагностическую панель органоспецифичных микроРНК для оценки качества почечного трансплантата в предтрансплантационном периоде методом ПЦР в реальном времени.

ЭКВИВАЛЕНТ КОЖИ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Егорихина М.Н., Загайнова Е.В., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П.,
Чарыкова И.Н., Давыденко Д.В.*

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Нижний Новгород

Разработан эквивалент кожи (ЭК), представляющий собой биомедицинский клеточный продукт, состоящий из гидрогелевого скаффолда-носителя и мезенхимальных стволовых клеток (Пат. РФ № 2653434 зарег. 08.05.2018 г.). Оригинальная технология формирования скаффолда-носителя из фибриногена в составе криопреципитата плазмы крови и коллагена основана на реакции ферментативного гидролиза с последующей самосборкой трехмерной полимерной структуры гидрогеля. Использование для формирования скаффолда-носителя естественных компонентов и эндемичных для организма реакций позволяет вводить мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в структуру эквивалента кожи на стадии его изготовления, не повреждая клетки. Зафиксировано, что через 24 часа после формирования эквивалента внутри его структуры МСК начинали выбрасывать отростки и расправляться. При дальнейшем культивировании ЭК МСК формировали межклеточные контакты (3-и сутки) и развитую клеточную сеть (6-е сутки). Жизнеспособность МСК, культивируемых в составе ЭК, подтверждена окрашиванием флуорохромами TO-PRO 3 Ready Flow™ и Calcein AM (имиджер Cytation5). Количественный анализ продемонстрировал сохранение пролиферативной активности МСК, культивируемых в составе ЭК. Показано, что фенотип клеток, выделенных из культивируемых ЭК, соответствовал фенотипу МСК с незначительным снижением процента CD90+ клеток. Содержание клеток, экспрессирующих CD 90, восстанавливалось при последующем культивировании на пластике. Установлено, что МСК, культивируемые в составе ЭК, сохраняют выраженную секреторную активность. Последнее подтверждается увеличением содержания VEGF-A в ростовой среде (метод ИФА) в динамике.

Проведено исследование эффективности ЭК *in vivo* на модели полнослойной скальпированной кожной раны крыс с кольцом, препятствующим ретракции кожи (группы: 1 – рана под увлажняющей повязкой; 2 – рана под скаффолдом-носителем без клеток; 3 – рана под ЭК). Для исследования использовали модельный ЭК, в котором МСК жировой ткани человека были замещены на МСК жировой ткани крыс. Состояние ран контролировали с помощью планиметрии, видеонаблюдения, дерматоскопии, гистологических и иммуногистохимических методов. Животных выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 25–28-е сутки.

Продemonстрирована эффективность применения ЭК, что подтверждалось ранним формированием грануляционной ткани, ускорением процессов ангиогенеза, образованием и организацией правильно упорядоченных коллагеновых и эластиновых волокон в подлежащей ткани, ускорением эпителизации. Полученные данные позволяют считать, что эффективность применения ЭК опосредована не только активностью МСК, но и воздействием биологически активного скаффолда-носителя.

БИОБАНК – ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА В ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Резник А.О.

Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

Трансплантация органов является предпочтительным способом лечения терминальных стадий болезней внутренних органов. В этой области медицины особенно остро ощущается необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов, поскольку от правильно подобранного медикаментозного лечения тут зачастую зависит жизнь реципиента донорского органа. Тем не менее сегодня основные схемы иммуносупрессивной и сопутствующей терапии носят эмпирический характер. Также хорошо известно, что исход трансплантации определяется не только успешно выполненной операцией и корректным ведением послеоперационного периода, но и действием ряда предшествующих этим рутинным событиям факторов, к которым относятся совместимость пары «донор–реципиент», качество донорского материала, особенности его получения, предшествующая трансплантации ишемически-реперфузионная травма трансплантата.

Указанное выше обозначает следующие направления как проблемные:

1. До настоящего времени комплексно не исследован механизм ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) донорских органов: необходимо проведение геномных и транскриптомных исследований основных этапов ИРП, с определением молекулярно-детерминированной точки наступления необратимых изменений (JAK/STAT сигнальный путь, Jun/Fos/ATF сигнальный путь, белки теплового шока HSP1A/HSPA5 и др.) с применением результатов исследований при разработке алгоритмов работы с донорами разных групп.
2. Недостает масштабных исследований механизмов активации врожденной и адаптивной систем иммунитета, в том числе системы комплемента, на стадии эксплантации и в пост-трансплантационном периоде; при реакциях острого и/или хронического отторжения. Требуется проведение популяционных GWAS-исследований по поиску потенциальных генов-предикторов исхода трансплантации, а также фокусное изучение вовлеченных в каскад клеточной адгезии молекул (LPAM-1, VLA-4, LFA-1, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, CXCR4, CCR5 и CCR7) для поиска возможных фармакологических мишеней в предотвращении ИРП, реакций острого и хронического отторжения).
3. Подбор пары «донор–реципиент» в настоящее время проводится по ограниченному набору локусов системы HLA, в то время как технологии секвенирования следующего поколения сделали возможным сопоставление генетических профилей доноров и реципиентов для обеспечения оптимальной совместимости.
4. Назначение схем иммуносупрессии производится эмпирически, без учета генетических особенностей конкретного пациента, от которых напрямую зависит метаболизм препаратов.
5. Оценка качества донорских органов зачастую проводится «на глаз», исходя из их органолептических свойств и неспецифических лабораторных показателей.
6. Не учитывается роль кишечной микробиоты как важного, если не ключевого, компонента в метаболизме иммуносупрессивных препаратов. От состояния кишечной микробиоты реципиентов донорских органов зависят также частота реакций острого и хронического отторжения и в целом прогноз трансплантации.

Решение обозначенных проблем находится в создании на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» специального трансплантационного биобанка и проведении на его основе масштабных молекулярно-генетических («омиксных») исследований по обозначенным направлениям. Это позволит пересмотреть существующие критерии определения пригодности органов для трансплантации и прогноза исходов пересадок, отойти от эмпирического подхода к генетически обоснованному, а следовательно, персонализированному.

МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА В РАБОТЕ ГЛАЗНОГО ТКАНЕВОГО БАНКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Борзенко С.А., Тонаева Х.Д., Посохов К.А., Хубецова М.Х.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Актуальность. В настоящее время эффективным инструментом системы управления качеством в медицинской организации стала методология внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, рекомендованная Росздравнадзором (Приказ Минздрава Российской Федерации от 07.06.2019 г. № 381н). Однако документов и нормативных актов, напрямую регламентирующих деятельность глазных тканевых банков на территории Российской Федерации, не существует.

Цель: определить показатели и разработать положение, регламентирующее деятельность глазных тканевых банков в Российской Федерации.

Материал и методы. Проведен анализ всех применимых к деятельности Глазного тканевого банка обязательных нормативно-правовых требований (законы, приказы, СанПиНы, ГОСТы и т. д.).

Результаты. На основании изученной литературы, а также с учетом функциональных особенностей медицинской деятельности Глазного тканевого банка предложен ряд стандартных операционных процедур (СОПов), регламентирующих выполнение различных видов работ в рамках процесса заготовки донорского материала в условиях Глазного тканевого банка.

Заключение. На основании разработанных СОПов предложено Положение о деятельности Глазного тканевого банка, что станет неотъемлемой частью менеджмента качества и безопасности медицинской деятельности учреждения.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ИБС: ДАННЫЕ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

Наумов Я.А.¹, Васильева В.П.¹, Шевченко О.П.¹, Созыкин А.В.^{1, 2}, Шевченко А.О.^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук», Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Основными методами заместительной почечной терапии при лечении терминальной почечной недостаточности (ТПН), как конечной стадии хронической болезни почек (ХБП), до настоящего момента остаются трансплантация почки и применение гемодиализа. При этом главной целью лечения указанной категории пациентов является снижение смертности, в структуре которой первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания. Установлено, что у пациентов с ТПН, находящихся на гемодиализе, риск смерти от сердечно-сосудистых причин до 20 раз выше, чем в популяции соответствующего пола и возраста. Сказанное определило целесообразность выделения единого кардиоренального синдрома (КРС), при котором поражения сердца и почек взаимно отягощают течение заболевания. Развитие методов внутрисосудистой визуализации поражений коронарного русла, в частности применение оптической когерентной томографии (ОКТ), приобретает особую значимость у данной категории больных.

Цель исследования – оценить с помощью оптической когерентной томографии структурные изменения коронарных артерий у больных КРС в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Методы. Больным ИБС ($n = 117$) было проведено чрескожное коронарное вмешательство и выполнена ОКТ, по результатам которой обнаружено 170 бляшек. Пациенты были разделены на 2 группы согласно степени выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ): в первую были включены больные с $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м² ($n = 86$), во вторую – $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² ($n = 31$).

С помощью ОКТ были определены следующие параметры: объем и длина липидного ядра, толщина покрышки над липидным ядром, объем и длина кальцинатов, толщина покрышки над кальцинатами, а также выраженность стеноза просвета сосуда как по площади, так и по диаметру.

Перечень лабораторных исследований включал общий и биохимический анализ крови с определением концентрации глюкозы, уровня общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и креатинина.

Статистическая обработка произведена с помощью SPSS v. 22 (IBM, USA). Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение, либо в виде медианы и интерквартильного размаха. При анализе различий параметров в подгруппах пациентов использовался дисперсионный анализ, U-критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты в группе с $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² были старше ($p < 0,001$), и среди них преобладали женщины ($p < 0,001$). У пациентов в указанной группе был выше уровень глюкозы в крови ($p = 0,007$) и ЛПВП ($p = 0,013$). В группе пациентов с $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² меньше длина липидного ядра (15,0 (10,0; 19,9) мм и 9,8 (5,8; 19,8) мм; $p = 0,016$). В группе пациентов с $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м² отмечается более выраженный стеноз сосуда как по площади (56,0% (46,7; 68,9) и 48,8% (24,8; 60,7); $p = 0,039$), так и по диаметру ($35,2 \pm 14,9\%$ и $29,2 \pm 17,0\%$; $p = 0,036$). Различий по другим показателям выявлено не было.

Заключение. Результаты нашего исследования предоставляют новые сведения о влиянии КРС на атеросклеротические изменения коронарных артерий. В связи с тем что метод ОКТ вошел в широкую клиническую практику относительно недавно, требуются дополнительные исследования среди указанных категорий пациентов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ КОЛЛЕКЦИИ БИОМАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

*Курабекова Р.М.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Бельченков А.А.¹, Макарова Л.В.¹,
Олефиренко Г.А.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Проведение научных исследований биомаркеров у реципиентов солидных органов предполагает сбор и хранение большого количества биологических образцов, что сопряжено со сложностями в организации коллекции, ее информационном сопровождении и затратами на хранение. Растущие международные требования к качеству образцов, сбору, хранению, а также этичности и легальности их получения привели к формированию специализированных биотехнологических структур, называемых биодепозитариями, репозитариями или биобанками. Все чаще в научных публикациях биомедицинского профиля указываются биодепозитарии и биобанки в качестве источников биологических образцов для исследования, что подразумевает необходимое качество материала, и вполне вероятно, в недалеком будущем может стать обязательным требованием к публикациям. Возникает вопрос: как дальше развивать растущую коллекцию биоматериалов в научно-исследовательской лаборатории и целесообразно ли формирование биобанков для клинической трансплантологии?

Цель – анализ собственного опыта и перспектив оптимизации сбора, хранения и использования коллекции биоматериалов для проведения биомедицинских исследований в трансплантологическом центре.

Коллекция биоматериалов отдела регуляторных механизмов в трансплантологии НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова имеет более чем 20-летнюю историю и в настоящее время составляет около 12 000 образцов сыворотки и плазмы крови, полученной от 2000 реципиентов солидных органов. На ее основе проведены исследования связи различных метаболомных и протеомных биомаркеров (растворимые лиганды CD30 и CD40, инсулиноподобный фактор роста 1, гормон роста, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, плацентарный фактор роста и многие другие) с развитием отторжения, дисфункции и фиброза трансплантата, созданы базы данных биомаркеров реципиентов печени и сердца, получивших государственную регистрацию (№ 2015620210 и № 2015620209 соответственно) и используемых для анализа данных и расчета рисков развития посттрансплантационных осложнений. С развитием исследований новых типов маркеров, таких как микроРНК, однонуклеотидные полиморфизмы и др., возникает необходимость в сборе новых биоматериалов (клеток крови, внеклеточной и геномной ДНК), что требует изменения структуры и логистики коллекции, а также ее информационного сопровождения, и ставит вопрос о дальнейшем развитии коллекции.

Современной формой сбора и хранения биоматериалов для медицинских исследований может быть биобанк или биодепозитарий, являющийся специализированной структурой для проведения сбора и надлежащего хранения коллекции биоматериалов. Биобанк требует наличия собственной инфраструктуры для содержания и сопровождения коллекции биообразцов, с использованием современных биотехнологий и информационных систем. Расширение номенклатуры образцов предполагает наличие сыворотки крови, слюны, мочи, биопсийных материалов, клеток и тканей (нормальных и патологически измененных), клеточных культур, бактерий, вирусов, образцов ДНК и др. В зависимости от цели их создания и использования банки делят на исследовательские, клинические, популяционные и смешанные. Для исследовательских биобанков цель состоит в обеспечении исследователей биоматериалами разных типов и форматов, собранными законно,

этично, с соблюдением разнообразных требований по пробоподготовке, лабораторной обработке и хранению, максимально полно охарактеризованными и ассоциированными с максимально возможным объемом клинической и лабораторной информации.

Не вызывает сомнений, что биобанки являются необходимым инструментом для развития персонализированной медицины, которая невозможна без точной диагностики и широкомасштабных биомедицинских исследований. Для развития персонифицированной диагностики требуются коллекции образцов с данными из истории болезни и других сведений, необходимых для установления особенностей течения и причин заболевания. Очевидно, что основным технологическим условием, ограничивающим возможности отдельного трансплантологического центра, даже такого мощного, как НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, является затратность обеспечения стабильных условий длительного хранения образцов, отдельных помещений, низкотемпературного оборудования, системы учета и др. В то же время Центр им. ак. В.И. Шумакова обладает уже собранными уникальными коллекциями специфических биоматериалов, которые постоянно пополняются. Возможно, пришло время для создания на базе Центра, при поддержке вышестоящих организаций, полноценного биобанка, который в перспективе обеспечит научные исследования всей отечественной трансплантологии.

Особенность реципиентов солидных органов состоит в постоянном посттрансплантационном наблюдении у трансплантолога в связи с вероятным риском отторжения и возможной коррекцией иммуносупрессивной терапии, что подразумевает необходимость проведения динамических исследований для подбора индивидуального режима терапии и реабилитации, и как следствие, сбор и хранение биообразцов. Формирование единого биобанка трансплантологических образцов может иметь научное и практическое значение для развития индивидуального подхода к подбору и коррекции иммуносупрессивной терапии, выявлению факторов, улучшающих выживаемость, изучения механизмов взаимоотношений «трансплантат–реципиент» и проведения многоцентровых исследований.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ РАБОТЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

*Курабекова Р.М.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Бельченков А.А.¹, Макарова Л.В.¹,
Олефиренко Г.А.¹, Шевченко О.П.^{1, 2}*

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

В течение последних двух десятилетий развивались и показали свою эффективность исследования роли биомаркеров – молекул, определяемых с помощью высокоспецифичных лабораторных тестов в крови пациентов, в формировании взаимоотношений «трансплантат–реципиент» и развитии посттрансплантационных осложнений. Автоматизация рабочих процессов в исследовательских лабораториях с помощью лабораторных информационных систем (ЛИС) позволяет оптимизировать основные задачи лаборатории, такие как регистрация пациента и образца, интеграция оборудования и автоматический ввод и валидация результатов анализов, хранение данных, формирование отчетов и другие. Несмотря на широкие возможности современных ЛИС, постановка новых целей и развитие методических подходов ведет к возникновению потребности в новых функциях, таких как сопровождение коллекции различных биологических образцов, формирование баз разнородных данных, проведение многофакторного статистического анализа, создание прогностических моделей, обзор библиографических ресурсов и др.

Цель – анализ собственного опыта модернизации и использования инструментов информационного сопровождения исследований диагностической эффективности новых биомаркеров у реципиентов солидных органов.

В отделе регуляторных механизмов в трансплантологии НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в 2013 году была разработана и внедрена собственная модификация стандартной для клинических лабораторий ЛИС, специально адаптированная для оптимизации исследования биомаркеров у реципиентов солидных органов.

Модификация системы для решения задач лаборатории потребовала:

- во-первых, создания алгоритма и механизма учета и хранения образцов в составе коллекции;
- во-вторых, обеспечения возможности ввода в систему результатов определения концентрации новых биомаркеров;
- в-третьих, дополнения карты пациента с расширением информации о клинических данных;
- и наконец, решения задачи извлечения совокупных данных.

Разработанная нами модифицированная версия ЛИС позволяла автоматизировать многие рабочие процессы лаборатории, включая анализ образцов на различные биомаркеры, ведение расширенной карточки реципиента, получение совокупной базы клинических и лабораторных данных групп пациентов по критериям, информационное сопровождение коллекции биоматериалов и др. Система относится к классу промышленных ЛИС, построенных по классической клиент-серверной архитектуре, система управления базами данных (СУБД) Oracle, Java использовалась под операционную систему (ОС) Windows. Однако аналитические функции системы были минимальны и сводились к возможности выгрузить выборочные данные в табличном виде в Excel. В то же время архитектура системы не позволяла пользователям настраивать новые функции без помощи разработчиков, что является проблемой в условиях научно-исследовательской лаборатории с постоянно изменяющимися требованиями.

Исследования последних лет, включая собственные работы лаборатории, показали, что важное клиническое значение для прогнозирования осложнений после трансплантации солидных органов

могут иметь генетические маркеры, такие как микроРНК, внеклеточная или циркулирующая ДНК, однонуклеотидные полиморфизмы и другие. Для сбора и анализа генетических данных существует необходимость создания информационных решений.

Одной из задач в настоящее время является развитие и создание нового программного обеспечения, позволяющего более полно автоматизировать процессы лаборатории: как собственно проведение лабораторного исследования, так и возможность анализа результатов в интерфейсе системы и формирование аналитической отчетности с гибкими настройками, доступными пользователю. Для решения поставленных задач нами выбрана система на платформе 1С, функционально позволяющая автоматизировать описанные процессы. Планируется использовать классическую клиент-серверную архитектуру и работать с базой данных в файловом режиме, что позволит легко администрировать систему и при появлении потребности масштабировать.

В области биомедицины постоянно создаются новые специализированные программные продукты, что позволяет авторам без опыта программирования проводить обработку данных более современными методами, облегчая визуализацию полученных результатов. В медицинской практике широко используются медицинские и лабораторные информационные системы (МИС, ЛИС), экспертные системы (ЭС), различные базы данных, статистические программы и библиографические ресурсы. В трансплантологии, как высокотехнологичной области медицины, также необходимо создание и применение специализированных информационных систем и ресурсов для решения актуальных задач. Автоматизация сбора данных пациента и анализа лабораторных исследований даст возможность формировать комплексные оценки состояния реципиента, что позволит персонализировать терапию и добиться улучшения долгосрочного результата трансплантации органов.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

- Абрамова Н.Н. 43, 170, 172
 Агаева Х.А. 44
 Агапов И.И. 133, 139, 158
 Агапова О.И. 133, 139, 158
 Азоев Э.Т. 172
 Акиньшина А.Д. 161
 Алейник Д.Я. 187
 Алексеенко С.Н. 147
 Амиров А.Р. 180
 Ананьев А.Н. 98, 106, 119, 179
 Анастасиева Е.А. 132
 Андреев А.И. 28
 Анисимов А.Ю. 28
 Артюхина Л.Ю. 176
 Архипова Л.В. 148
 Афанасьев С.А. 149
 Ахматов А.И. 97
 Ахмедова С.А. 145
 Ахтямов Р.Р. 117
 Бабенко В.А. 128
 Бабенко С.И. 62, 151
 Багдасарян А.Р. 86
 Байриков И.М. 129
 Баранова Н.В. 130, 157
 Барбухатти К.О. 35, 36, 37
 Барканова О.Н. 105
 Барсуков В.В. 29
 Басок Ю.Б. 131, 142
 Батанов Д.И. 132
 Батанова А.И. 132
 Батраков С.Ю. 161
 Батюков Д.В. 76
 Беджиев А.Р. 102
 Беков М.Т. 50, 52, 53, 55
 Белосохов М.В. 46
 Белоусова Е.А. 154
 Бельченков А.А. 191, 193
 Бердинский В.А. 174
 Березина А.В. 34
 Березко Д.Ю. 92
 Боброва М.М. 133, 139, 158
 Богданов В.С. 86, 97
 Богданов С.Б. 138, 147
 Борзенко С.А. 134, 135, 189
 Боровинский А.Ю. 27
 Борцова М.А. 34
 Брызгалина Е.В. 20
 Бубенцова Г.Н. 130
 Бугаков А.И. 129
 Бузук Е.С. 163
 Букирь В.В. 117
 Булавская П.Е. 163
 Булгакова Л.А. 164
 Бучнев А.С. 122
 Валентюкевич А.В. 45
 Валов А.Л. 100, 104
 Ванин А.Е. 185
 Варибрус С.А. 88, 91
 Васенин С.А. 72, 81, 92
 Васильева В.П. 190
 Васина Н.В. 174
 Ватазин А.В. 93
 Вахрушев И.В. 153
 Великий Д.А. 13, 38, 55, 57, 59
 Веревкин А.А. 42
 Виноградов В.Е. 174
 Вишнякова П.А. 156
 Волкова Е.А. 15
 Волова Л.Т. 136
 Волченкова В.А. 145
 Волчков С.Е. 129
 Воробьев К.А. 21, 23, 137, 159, 161
 Воробьев С.Л. 119
 Воробьева О.А. 119
 Восканов М.А. 73, 74, 79
 Вьюнкова Ю.Н. 89, 103
 Габбасова Л.А. 6
 Габриэлян Н.И. 183
 Гаврилова Н.А. 134
 Гаврилюк В.Б. 148
 Гайнуллов А.Н. 180
 Гайнутдинова Р.Д. 164
 Гаркавенко Ю.Е. 154
 Гафаров И.З. 152
 Гилевич И.В. 138, 147
 Гичкун О.Е. 38, 40, 55, 57, 59, 191, 193
 Глазков А.А. 148
 Глазкова П.А. 148
 Гоголев Д.В. 98, 106, 179
 Головин А.М. 125
 Головина Е.О. 125
 Голубова Т.С. 88, 91
 Гольц А.М. 43, 170
 Гончарова А.Ю. 32, 33, 170
 Гордеев М.Л. 34
 Горюнов К.В. 128
 Готье С.В. 6, 8, 11, 50, 79, 123, 168, 170
 Гребенников В.В. 25, 26, 27
 Гренадеров А.С. 125
 Григорьев А.М. 131, 142
 Гриневич В.Ю. 108, 163
 Губин А.В. 159
 Губко А.А. 178
 Гусев А.Ф. 141
 Даблиз Р.О. 24, 68
 Давыденко Д.В. 187
 Дан И.М. 161
 Дедюля Н.И. 163
 Демьяненко Р.Ю. 23
 Денисов В.К. 88, 91
 Джанбеков Т.А. 74
 Дзядзько А.М. 66, 71, 76, 163, 182
 Дмитриева М.В. 108
 Доронин Д.В. 44
 Дорофеева Е.Г. 174
 Драбкина И.В. 183
 Дробышев А.А. 122
 Дьяконова Е.Ю. 20
 Евтеев Р.В. 23, 140
 Егорихина М.Н. 187
 Егорова Е.Т. 69
 Еломенко М.С. 117
 Ельчанинов А.В. 156
 Ефимов А.Е. 133, 139, 158
 Ефимов Д.Ю. 71, 76, 78, 144, 163
 Жаманчиев Э.К. 101
 Жариков А.А. 90
 Жилицын Е.В. 23, 140
 Жульков М.О. 125
 Загайнов В.Е. 72, 81, 92
 Загайнова Е.В. 187
 Загородный Н.В. 21
 Зайдман А.М. 141, 143
 Зайнуллина Р.М. 166
 Закирьянов А.Р. 43, 170
 Захаревич В.М. 43, 170, 172, 183
 Захаревич Н.Ю. 170
 Захаров В.В. 88, 91
 Захарова О.В. 88, 91
 Захарьян Е.А. 154
 Зоров Д.Б. 128
 Зорова Л.Д. 128
 Зубаиров Т.Ф. 154
 Зубенко С.И. 64
 Зыблев С.Л. 111, 112, 113, 114, 115, 116
 Зыблева С.В. 111, 112, 113, 114, 115, 116
 Ибрагимов Р.А. 28
 Иванов Д.С. 43
 Иванова Е.С. 174
 Исаев Т.К. 178
 Иткин Г.П. 122, 123, 124
 Каабак М.М. 20, 89, 101, 102, 103
 Кадыров О.М. 180
 Калачик О.В. 108, 109, 110
 Кальченко Е.А. 47, 120
 Кантария Р.О. 93
 Каракулев А.В. 147
 Каралкин П.А. 153
 Карапатьян А.Р. 95
 Карпенко М.А. 34
 Карпов В.В. 29
 Карпов Д.В. 29
 Карташев А.А. 86
 Катин М.Л. 66
 Квадратова Н.Г. 86
 Кван В.С. 170
 Керимов Т.З. 134
 Ким И.Г. 174
 Ким И.И. 143
 Кириллова А.Д. 131, 142
 Кирилова И.А. 132, 162
 Кирковский В.В. 163
 Кирковский Л.В. 71, 76, 78, 82
 Кирсанова В.А. 145, 153
 Кирсанова Л.А. 130, 131, 142, 157
 Кирьяков К.С. 43
 Кислицин Д.П. 117
 Ковалев А.В. 153
 Кожин П.М. 162
 Козак О.Н. 66, 78
 Колесникова А.В. 117
 Колодина М.В. 35, 36, 37
 Коломийцева Е.А. 138
 Колоскова Н.Н. 32, 33, 43, 170, 172
 Колсанов А.В. 136
 Комисаренко Э.Э. 91

- Комиссаров К.С. 109
Комлев В.С. 145
Кондратьева Д.С. 149
Коняшин А.А. 92
Корель А.В. 141, 143
Кормилицина В.Г. 183
Корнилаева Г.Г. 152
Корнилаева М.П. 152
Коробка В.Л. 24, 67, 68, 75
Коротков С.В. 66, 71, 76, 77, 108, 144, 163
Космачева Е.Д. 35, 36, 37
Кострыкин М.Ю. 24, 67, 68, 75
Котенко О.Н. 168, 174, 176
Котов О.В. 24, 75
Кошкин А.Ю. 29
Красовский С.А. 50
Кривенко С.И. 108, 144, 163
Круглов Д.Н. 8
Кручёнок Е.Ю. 78
Кувшинова Е.А. 145
Кузнецова Е.Г. 146
Кузьменкова Л.Л. 182
Кузьменко-Москвина Ю.А. 110
Кузьмин Д.О. 119, 186
Кукош В.М. 81, 92
Кулешов А.П. 122, 124
Куликов А.В. 148
Куликов Д.А. 148
Курабекова Р.М. 191, 193
Курбанмагомедова М.М. 172
Курсаков С.В. 146
Куртак Н.Д. 79
Курылева О.М. 146
Кутенков А.А. 83, 185
Кучерявый А.В. 6
Кушнир Б.Л. 100
Латыпов Р.А. 50, 52, 53
Лебедева А.И. 149
Лебедь О.А. 82, 144
Лёвина Д.И. 77, 78
Леушина Е.А. 30
Липатов К.С. 92
Ломанов В.А. 23, 140
Лялюев А.М. 120
Макарова Л.В. 191, 193
Маломуж О.И. 69
Малышев М.Е. 186
Мальчикова Д.В. 129
Манкевич Н.В. 45
Манцагов А.С. 136
Мартыненко А.В. 104
Марченко А.В. 38
Мацкевич П.А. 71
Мелконян К.И. 138, 147, 150
Мельников И.Ю. 46
Мехтиева Э.Р. 166
Мещеряков С.В. 65, 74
Микутин А.В. 24, 68
Милосердов И.А. 86, 90, 95, 97, 157
Милюдин Е.С. 136
Минина М.Г. 6, 48
Минина О.В. 17, 19
Минов А.Ф. 66
Миронков Б.Л. 32, 33, 47, 73
Миронов А.А. 25, 26, 27
Михель Д.В. 10
Можейко Н.П. 40, 172
Мойсюк Я.Г. 86
Молоканова А.Р. 166
Молчанова М.С. 100
Монахов А.Р. 64, 65, 69, 73, 74, 79
Морозов Н.В. 178
Муратов Р.М. 62, 151
Муртазалиева М.С. 72, 81, 92
Мусин И.И. 166
Мусина Л.А. 152, 166
Муслимов С.А. 149, 152
Мякотных М.Н. 25, 26, 27
Назарова Е.А. 144, 163
Наумов Я.А. 190
Нежурина Е.К. 153
Немец Е.А. 130, 131, 142, 157
Николаев А.Ю. 120
Николаев Г.В. 34
Новик В.С. 78
Носик А.В. 108
Носов М.С. 122, 123
Нуждин М.Д. 46
Оводок А.Е. 163
Овчинников Е.Н. 159
Овчинников П.А. 129
Олефиренко Г.А. 191, 193
Олешкевич Д.О. 50, 52, 53, 55
Онищенко Е.В. 88, 91
Островская И.В. 174
Островский Д.С. 134, 135
Островский Ю.П. 45
Павлов В.В. 132
Пак Е.С. 24, 67, 68
Папинен А.В. 117
Паренаго О.О. 137
Пасов С.А. 93
Пахомова Н.Ю. 141
Пашков И.В. 50, 52, 53, 55, 57, 59
Пашкова И.Е. 79
Певзнер И.Б. 128
Первов Д.И. 29
Петракова Н.В. 145
Петренко К.И. 82
Петровская Е.А. 82
Петровская Е.Г. 144, 163
Печатникова Н.Л. 79
Пикирения И.И. 108, 144
Пиминова Т.А. 94
Пирожков И.А. 186
Плотников Е.Ю. 128
Подопригора И.В. 104
Поздеев А.А. 154
Поздеев А.П. 154
Поз Я.Л. 65
Полтавец А.С. 156
Поляков А.В. 138
Пономарева А.С. 130, 157
Попа А.В. 102
Попков В.А. 128
Попов С.В. 149
Попцов В.Н. 43, 50, 170, 172
Порханов В.А. 35, 36, 37, 138, 147
Посохов К.А. 189
Примакова Е.А. 82, 144, 163
Прокопенко Е.И. 93
Прокуратова С.Ю. 79
Пчельников В.В. 8
Пыков М.И. 100
Пыталь А.В. 89, 102
Пьянкина О.В. 117
Рапецкая Н.В. 109
Раппопорт Н.Н. 20, 89, 101, 102, 103
Рачок Л.В. 45
Редько А.Н. 147
Резник А.О. 188
Резник О.Н. 10, 83, 98, 106, 119, 179, 185, 186
Родионов С.А. 153
Рубцова Ю.П. 187
Руднев В.Р. 148
Руммо О.О. 66, 71, 76, 77, 78, 82, 108, 144, 163, 182
Русинова Т.В. 147, 150
Рыбалко А.С. 20, 89, 101, 102, 103
Рыков Ю.А. 23
Рыхтик П.И. 72
Рябова Е.Н. 72, 81, 92
Садовников С.В. 97
Садовский Д.Н. 76, 82, 110
Сазонова Ю.В. 34
Сайтгареев Р.Ш. 183
Сайдулаев Д.А. 86, 95, 97
Сайфулина Н.Н. 172
Саломатина Л.А. 146
Сапожников А.Д. 105
Сафонова Л.А. 133, 139, 158
Саховский С.А. 32, 33, 47
Свиридова И.К. 145, 153
Свистунова Е.А. 113
Севастьянов В.И. 130, 131, 137, 142, 146, 157
Сёмаш К.О. 74
Семченко С.Б. 8
Сергеева Н.С. 145, 153
Силачёв Д.Н. 128
Симоненко М.А. 34
Симонова Е.Н. 178
Ситкина К.В. 180
Ситникова М.Ю. 34
Скворцов А.Е. 83, 119, 185, 186
Скопец А.А. 35, 36, 37
Скоробогатов М.М. 117
Скрябина И.А. 174
Славинский А.А. 42
Слесарев О.В. 129
Смирнов И.В. 145
Смоленцев Д.В. 21, 137, 159
Смольникова В.В. 108, 163
Снетков А.А. 161
Снетков А.И. 161
Соболева Н.Н. 62, 151
Собянин К.Ю. 117
Созыкин А.В. 190
Соловьева Е.П. 152
Сотниченко А.С. 138, 147, 150
Спиридонов С.В. 45
Ставенчук Т.В. 35, 36, 37

-
- Стародубов В.И. 6
Стаханова Е.А. 11, 17, 19, 40
Стогов М.В. 159
Столяревич Е.С. 176
Строков А.Г. 65, 172
Строкова Е.Л. 141
Сухачев А.А. 43
Сухих Г.Т. 128
Сухорукова А.Г. 50, 52, 53
Сыманович А.А. 163
Тенчурина Э.А. 48
Терехов М.И. 62, 151
Тертерян М.А. 136
Титов Д.А. 62, 151
Ткебучава И.В. 25, 26
Тонаева Х.Д. 189
Третьяков Д.С. 45
Троицкий А.В. 162
Трофимова А.Г. 103
Трушкин Р.Н. 178
Тхатль Л.К. 35, 36, 37
Тюмина О.В. 129
Улыбышева А.А. 17, 38, 40
Ульянкина И.В. 98, 106, 119, 179
Умрик Д.В. 64, 69
Фатхудинов Т.Х. 156
Федорова Н.И. 104
Федорук А.М. 66, 77, 78, 82
Федорук Д.А. 66, 78, 82
Федосейкина М.И. 62, 151
Федотов П.А. 34
Фисенко А.П. 20
Фокин А.А. 46
Фомин В.М. 125
Фомичев А.В. 44
Франц В.В. 117
Фролова Н.Ф. 176
Хабилова Т.Г. 186
Халикова Д.В. 86
Халилулин Т.А. 43, 170, 172
Харьков Д.П. 76, 78
Хасанов Р.А. 164, 165
Хасанова М.И. 180
Хизроев Х.М. 74
Хомяков С.М. 6, 8
Хубезов Д.А. 29
Хубецова М.Х. 134, 135, 189
Хугаев Г.А. 62, 151
Царьков А.В. 46
Цветкова А.В. 153
Цирульникова О.М. 50, 53, 55, 57, 59, 64, 69, 73, 79, 168
Чарыкова И.Н. 187
Черданцева Л.А. 162
Чернявская А.С. 103
Чернявский А.М. 44, 125
Чигвария Н.Г. 154
Чикаленков Д.В. 43
Чичагова Н.А. 98, 106, 179
Чичва А.Ф. 82
Шагидулин М.Ю. 142
Шамрук В.В. 82, 163
Шангина О.Р. 21, 152, 164, 165, 166
Шанский Я.Д. 153
Шарапченко С.О. 55, 57, 59, 183
Шарипов Ш.З. 82
Шашнев В.А. 94
Шевченко А.О. 32, 33, 38, 40, 168, 170, 172, 190
Шевченко О.П. 11, 15, 17, 19, 38, 40, 55, 57, 59, 190, 191, 193
Шепелева Ю.Б. 105
Шигаев Е.Ф. 50, 52, 53, 57
Широбокова П.В. 34
Шмерко Н.П. 142, 170
Штурич И.П. 66, 71, 76, 144, 163
Щерба А.Е. 66, 71, 76, 77, 78, 144, 163, 182
Щербакова Е.О. 93
Эктов Д.Б. 100, 104
Юцкевич Я.А. 147, 150
Яблонский П.П. 61
Яшина Н.В. 104
Ящук А.Г. 166
Sebotari Serghei 61
Haverich Axel 61
Ius Fabio 61
Tudorache Igor 61

X ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

Подписано к печати 28.08.20. Формат бумаги 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Усл. печ. листов 24,75. Тираж 500 экз.

ООО «Издательство «Триада». ИД № 06059 от 16.10.01 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514, тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30
E-mail: triadatver@yandex.ru <http://www.triada.tver.ru>

Заказ № 172

