

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛИ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»
ФГБУ «НИИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ
ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МГМУ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНЗДРАВА РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

2021. Том XXIII. № 1

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.А. Борзенко (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
Д.А. Гранов (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН,
д. м. н., профессор
Ф. Дельмонико (Бостон, США) – профессор
В.М. Захаревич (Москва, Россия) – д. м. н.
Г.П. Иткин (Москва, Россия) – д. б. н., профессор
П. Каличинский (Варшава, Польша) – профессор
Н.Ф. Климушева (Екатеринбург, Россия) – д. м. н.
Я. Лерут (Брюссель, Бельгия) – профессор
Ж. Массард (Страсбург, Франция) – профессор
И.А. Милосердов (Москва, Россия) – к. м. н.
М.Г. Минина (Москва, Россия) – д. м. н.
Ю.П. Островский (Минск, Беларусь) – академик НАНБ,
д. м. н., профессор
Ки Донг Пак (Сеул, Южная Корея) – профессор
В.Н. Попцов (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
О.Н. Резник (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор
Р.Ш. Сaitгареев (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
В.И. Севастьянов (Москва, Россия) – д. б. н., профессор
О.М. Цирульников (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
А.О. Шевченко (Москва, Россия) –
член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

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

THE OFFICIAL JOURNAL OF ALL-RUSSIAN PUBLIC
ORGANIZATION OF TRANSPLANTOLOGISTS
«RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY»
SHUMAKOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER
OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS
I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY
(SECHENOV UNIVERSITY)

2021. Vol. XXIII. № 1

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

C.A. Borzenok (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
D.A. Granov (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences
F. Delmonico (Boston, USA) – MD, FACS, professor
V.M. Zakharevich (Moscow, Russia) – MD, PhD
G.P. Itkin (Moscow, Russia) – PhD, professor
P.J. Kaliciński (Warsaw, Poland) – MD, PhD, professor
N.F. Klimusheva (Ekaterinburg, Russia) – MD, PhD
J. Lerut (Brussels, Belgium) – MD, PhD, FACS
G. Massard (Strasbourg, France) – MD, PhD, professor
I.A. Miloserdov (Moscow, Russia) – MD, PhD
M.G. Minina (Moscow, Russia) – MD, PhD
Yu.P. Ostrovsky (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor,
member of National Academy of Sciences of Belarus
Ki Dong Park (Seoul, South Korea) – MD, PhD, professor
V.N. Poptsov (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
O.N. Reznik (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor
R.Sh. Saitgareev (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
V.I. Sevastianov (Moscow, Russia) – PhD, professor
O.M. Tsurulnikova (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
A.O. Shevchenko (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

Л.А. Габбасова (Москва, Россия) – д. м. н.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

А.М. Чернявский (Новосибирск, Россия) – д. м. н., профессор

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

L.A. Gabbasova (Moscow, Russia) – MD, PhD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.M. Chernyavskiy (Novosibirsk, Russia) – MD, PhD, professor

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

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

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

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

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

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

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:

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

Address for correspondence:

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

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

2021: новая реальность и традиционные приоритеты
С.В. Готье

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Стеатоз печени доноров со смертью мозга
Д.В. Воронов, М.Г. Минина, А.К. Чомаев, И.М. Ильинский, О.М. Цирюльников

Результаты трансплантации печени в эпоху современной противовирусной терапии гепатита С
К.Ю. Кокина, Ю.О. Малиновская, Я.Г. Мойсюк

Преимущества VAC-терапии перед стандартными методами лечения инфицированных и длительно не заживающих ран после трансплантации почки
А.В. Шабунин, И.П. Парфенов, П.А. Дроздов, О.Д. Подкосов, О.В. Паклина, И.В. Нестеренко, Д.А. Макеев

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Имплантация модулятора сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, результаты 6-месячного наблюдения ста пациентов
Т.М. Ускач, О.В. Сапельников, А.А. Сафиуллина, И.Р. Гришин, В.А. Аманатова, Р.С. Акчурин, С.Н. Терещенко

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Стент в желчных протоках, сломавшийся во время повторной беременности у пациентки после трансплантации печени
П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов, В.В. Боровик

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Регенераторная и гепатоспецифическая активность общей РНК клеток ксеногенного костного мозга
Н.А. Онищенко, А.О. Никольская, З.З. Гоникова, Л.А. Кирсанова, М.Ю. Шагидулин, В.И. Севастьянов

Оценка *in vivo* биосовместимых свойств резорбируемых пористых материалов для плевральной имплантации
И.А. Васильева, В.И. Севастьянов, К.В. Токаев, Ю.Р. Зюзя, Т.Е. Григорьев, Т.К. Токаев, А.С. Бикбаев, В.К. Токаев, Ю.Д. Загоскин, К.И. Луканина, С.Н. Чвалун

Материалы для создания тканеинженерных конструкций методом 3D-биопечати при восстановлении хрящевой и мягких тканей
Н.В. Аргучинская, Е.Е. Бекетов, Е.В. Исаева, Н.С. Сергеева, П.В. Шегай, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

CONTENTS

EDITORIAL

6 2021: a new reality and conventional priorities
S.V. Gautier

ORGAN TRANSPLANTATION

8 Liver steatosis in brain death donors
D.V. Voronov, M.G. Minina, A.K. Chomaev, I.M. Iljinsky, O.M. Tsirulnikova

15 Outcomes of liver transplantation in the era of modern antiviral therapy for hepatitis C
K.Yu. Kokina, Yu.O. Malinovskaya, Ya.G. Moysyuk

24 Benefits of vacuum-assisted closure therapy over standard treatments for infected and chronic non-healing wounds after kidney transplantation
A.V. Shabunin, I.P. Parfenov, P.A. Drozdov, O.D. Podkosov, O.V. Paklina, I.V. Nesterenko, D.A. Makeev

ARTIFICIAL ORGANS

30 Implantation of a cardiac contractility modulator in chronic heart failure and atrial fibrillation: results of a 6-month follow-up of one hundred patients
T.M. Uskach, O.V. Sapelnikov, A.A. Safiullina, I.R. Grishin, V.A. Amanatova, R.S. Akchurin, S.N. Tereshchenko

CLINICAL CASES

38 A bile duct stent broken during repeat pregnancy in a post-liver transplant patient
P.G. Tarazov, A.A. Polikarpov, D.A. Granov, V.V. Borovik

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

43 Regenerative and hepatospecific activity of total RNA from xenogenic bone marrow cells
N.A. Onishchenko, A.O. Nikolskaya, Z.Z. Gonikova, L.A. Kirsanova, M.Yu. Shagidulin, V.I. Sevastianov

49 *In vivo* assessment of the biocompatible properties of resorbable porous materials for pleural implantation
I.A. Vasileva, V.I. Sevastianov, K.V. Tokaev, Yu.R. Zyuzza, T.E. Grigoriev, T.K. Tokaev, A.S. Bikbaev, V.K. Tokaev, Yu.D. Zagoskin, K.I. Lukanina, S.N. Chvalun

60 Materials for creating tissue-engineered constructs using 3D bioprinting: cartilaginous and soft tissue restoration
N.V. Arguchinskaya, E.E. Beketov, E.V. Isaeva, N.S. Sergeeva, P.V. Shegay, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

Оценка резистентности к кальцификации ксеноперикарда, обработанного полигидроксисоединениями

М.А. Резвова, Е.А. Овчаренко, Т.В. Глушкова, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Клапансохраняющие операции на аортальном клапане и восходящей аорте при радикальной коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца. Непосредственные результаты

Г.А. Акопов, Т.Н. Говорова, А.С. Иванов

Прогностическое значение тропонина I после операций коронарного шунтирования (по результатам исследования AMIRI-CABG)

Н.С. Буненков, В.В. Комок, С.А. Белый, А.В. Соколов, В.И. Лукашенко, А.С. Немков, Г.Г. Хубулава

Повторные вмешательства после операции Росса: причины, технические подходы, непосредственные результаты

Р.М. Муратов, М.И. Федосейкина, Д.А. Титов, Д.В. Бритиков, Г.А. Хугаев

Имплантация длинной биологической заплаты во время классической каротидной эндартерэктомии при протяженном атеросклеротическом поражении. Отдаленные результаты

А.Н. Казанцев, М.А. Чернявский, Р.А. Виноградов, В.Н. Кравчук, Д.В. Шматов, А.А. Сорокин, С.В. Артюхов, В.В. Матусевич, В.А. Порханов, Г.Г. Хубулава

ИНФЕКЦИИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Контаминация штаммами *Legionella pneumophila* систем водоснабжения в многопрофильных стационарах

И.С. Тартаковский, О.А. Груздева, С.О. Шарапченко, Н.И. Габриэлян

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Особенности развития и течения перикардального выпота у пациентов после трансплантации сердца

К.С. Кирьяков, В.М. Захаревич, Т.А. Халилулин, Н.Ю. Захаревич, Н.Н. Абрамова, О.А. Поздняков

Бронхиальные осложнения после трансплантации легких

И.В. Пашков, М.Т. Беков, С.В. Готье

Современные тенденции в создании бесклеточных алло- и ксенотканей для реконструкции структур сердца

С.И. Бабенко, Р.М. Муратов, М.Н. Соркомов

Реконструктивная клапансохраняющая хирургия корня аорты

А.С. Иванов, Г.А. Акопов, Т.Н. Говорова, М.К. Луговский

75 Evaluation of calcification resistance of xenopericardium treated with polyhydroxy compounds

M.A. Rezvova, E.A. Ovcharenko, T.V. Glushkova, Yu.A. Kudryavtseva, L.S. Barbarash

SURGICAL ASPECTS OF TRANSPLANTATION

84 Valve-sparing operations on the aortic valve and the ascending aorta: radical correction of congenital and acquired heart diseases. Immediate outcomes

G.A. Akopov, T.N. Govorova, A.S. Ivanov

91 Prognostic value of troponin I after coronary artery bypass grafting (AMIRI-CABG study)

N.S. Bunenkov, V.V. Komok, S.A. Bely, A.V. Sokolov, V.I. Lukashenko, A.S. Nemkov, G.G. Khubulava

101 Re-interventions after the Ross procedure: reasons, technical approaches, immediate outcomes

R.M. Muratov, M.I. Fedoseykina, D.A. Titov, D.V. Britikov, G.A. Khugaev

112 Implantation of a long biological patch in classical carotid endarterectomy for extended atherosclerotic lesions. Long-term outcomes

A.N. Kazantsev, M.A. Chernyavsky, R.A. Vinogradov, V.N. Kravchuk, D.V. Shmatov, A.A. Sorokin, S.V. Artyukhov, V.V. Matusevich, V.A. Porkhanov, G.G. Khubulava

INFECTIONS AND ORGAN TRANSPLANTATION

125 The contamination of hospital water supply systems by *Legionella pneumophila*

I.S. Tartakovsky, O.A. Gruzdeva, S.O. Sharapchenko, N.I. Gabrielyan

LITERATURE REVIEWS

131 Postoperative pericardial effusion: peculiarities of the development and course

K.S. Kiriakov, V.M. Zakharevich, T.A. Khalilulin, N.Y. Zakharevich, N.N. Abramova, O.A. Pozdnyakov

140 Bronchial complications after lung transplantation

I.V. Pashkov, M.T. Bekov, S.V. Gautier

150 Current trends in the creation of cell-free allo- and xenotissues for reconstruction of heart structures

S.I. Babenko, R.M. Muratov, M.N. Sorcomov

157 Valve-sparing aortic root reconstruction

A.S. Ivanov, G.A. Akopov, T.N. Govorova, M.K. Lugovsky

Первичный билиарный холангит
И.М. Ильинский, О.М. Цирульников

Методические основы трансплантации
аутологичного культивированного эпителия
полости рта
*С.А. Борзенко, Б.Э. Малюгин, М.Ю. Герасимов,
Д.С. Островский*

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ АРКАДИЯ ЯНКЕЛЕВИЧА КОРМЕРА

ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

ПАМЯТИ АЛЕКСЕЯ ЛЕОНИДОВИЧА ВАЛОВА

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

162 Primary biliary cholangitis
I.M. Iljinsky, O.M. Tsirulnikova

171 Cultivated autologous oral mucosal epithelial
transplantation
*S.A. Borzenok, B.E. Malyugin, M.Yu. Gerasimov,
D.S. Ostrovsky*

178 CONGRATULATIONS TO ARKADIY YANKELEVICH KORMER

INFORMATION

179 Instructions to authors

183 IN MEMORY OF ALEXEY LEONIDOVICH VALOV

184 On scientific and medical personnel training
at Shumakov National Medical Research Center
of Transplantology and Artificial Organs

2021: НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ И ТРАДИЦИОННЫЕ ПРИОРИТЕТЫ

Глубокоуважаемые коллеги!

Представляя первый в 2021 году выпуск журнала, хотелось бы, как всегда, наметить планы и определить перспективы развития на предстоящий год.

2020 год был особенным – мы все оказались перед необходимостью жить и работать в условиях беспрецедентной по масштабу пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. 2020 год создал новую реальность, которая сохранится, вероятно, и после окончания

кризиса. Одна из ее характеристик – быстрое развитие и внедрение цифровизации, применение интерактивных технологий, что позволило получить неоценимый дополнительный опыт.

Большая часть мероприятий – научных, учебных, организационных – проводилась в дистанционном режиме. Так, в интерактивном дистанционном формате 5–7 октября прошел X съезд трансплантологов с участием специалистов из ведущих федеральных центров, из научных и клинических учреждений регионального уровня, а также дальнего и ближнего зарубежья. Организаторы, научный комитет приложили все усилия, чтобы это мероприятие, несмотря на непривычный формат, было полноценным и информативным для всех его участников. Материалы съезда традиционно опубликованы в Приложении к нашему журналу.

Ставшие привычными формы дистанционной работы, которые распространились на проведение научно-практических форумов, заседаний ученых советов и даже диссертационных советов, отчасти останутся в нашей жизни. Однако ничто не может заменить живое общение. Рассчитываем, что очередной, V конг-



2021: A NEW REALITY AND CONVENTIONAL PRIORITIES

Dear colleagues!

As we present the first issue of the Journal in 2021, we would like, as always, to outline our plans and perspectives for the coming year.

The year 2020 was an extraordinary one. We all found ourselves having to live and work under an unprecedented pandemic caused by the new coronavirus infection SARS-CoV-2. The year 2020 brought up a new reality that is very likely to persist beyond the end of the crisis.

One of its realities is the rapid development and adoption of digitalization and the use of interactive technology, which has provided invaluable additional experience.

Most events, scientific, educational, or organizational events, were held remotely. For instance, on October 5–7, the 10th Transplant Congress was held in an interactive remote format with the participation of specialists from leading federal centres, from regional research and clinical institutions, and from far and near abroad. The organizers and the scientific committee made every effort to ensure that this event, despite its unusual format, was complete and informative for all participants. The materials of the Congress are traditionally published in the Appendix to our journal.

Working remotely, which has become a commonplace and has spread to scientific and practical forums, meetings of academic councils and even dissertation councils, will partly remain in our lives. However, nothing can replace real-world communication. We hope that the next 5th Organ Trans-

пресс «Трансплантация и донорство органов» в сентябре 2021 года пройдет в Москве уже в очном режиме.

Для «Вестника трансплантологии и искусственных органов» стратегическим приоритетом является обеспечение стандартов качества научных публикаций. В течение нескольких предшествующих лет были сделаны важные шаги по пути совершенствования нашего журнала как полноценного и авторитетного инструмента научного процесса. Безусловно, и индексация в международных информационных системах Scopus и WoS, и издание полнотекстовой англоязычной версии, и расширение тематики публикаций немало способствовали увеличению известности и популярности журнала. Однако необходимо осознать, что главным является содержательная ценность: насколько публикуемые статьи востребованы научным сообществом и в нашей стране, и в мире; насколько состоятелен уровень исследований; насколько качество и форма представления материалов отвечают современным стандартам.

Именно эти вопросы будут главными для нас в 2021 году; они же должны составить предмет усилий и авторов, и редакторов в долгосрочной перспективе.

С уважением,
академик РАН С.В. Готье



plantation and Donation Congress coming up in September 2021 will be held in Moscow in a face-to-face format.

The strategic priority of the Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs is to ensure quality standards for research publications. Over the past few years, important steps have been taken to improve our journal as a full-fledged and reputable tool for the scientific process. Indexing our journal in Scopus and WoS, publication of a full-text English version, and expansion of research topics have very greatly boosted the fame and popularity of the Journal. However, we must realize that the main thing here is the content value. We must ask ourselves the following questions: To what extent are the published papers in demand among the scientific community in Russia and in the world? How sound is the level of research? Does the quality and form of presentation of materials meet modern standards?

These issues will play a central role in our work in 2021. They should also be the long-term focus of authors and editors alike.

Sincerely,
S.V. Gautier,
Member, Russian Academy of Sciences

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-8-14

СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА

Д.В. Воронов¹, М.Г. Минина¹, А.К. Чомаев², И.М. Ильинский², О.М. Цирульникова^{2, 3}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский координационный центр органного донорства, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель исследования – изучение частоты жирового гепатоза в биоптатах печени последовательных доноров со смертью мозга до холодовой консервации. **Материалы и методы.** Исследованы биоптаты печени (до холодовой консервации) 300 последовательных доноров со смертью головного мозга. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также проводили трехцветную окраску по Массону. **Результаты.** Частота различных степеней жирового гепатоза у мужчин и женщин отличалась незначительно ($>0,05$). Жировая дистрофия гепатоцитов отсутствовала более чем в половине наблюдений ($n = 182$; 60,7%). Легкая степень жировой дистрофии диагностирована у 57 (19,0%) доноров. В совокупности вполне пригодными для трансплантации были 239 (79,7%) донорских печеней. Умеренная степень стеатоза, с которой связывают ранние билиарные осложнения, выявлена в 18 (6,0%) наблюдениях, а тяжелая степень, являющаяся противопоказанием использования органа для трансплантации, – в 43 (14,3%) наблюдениях. **Заключение.** До холодовой консервации печень от доноров со смертью головного мозга относительно редко бывает непригодной для трансплантации.

Ключевые слова: печень донора, биопсия, стеатоз.

LIVER STEATOSIS IN BRAIN DEATH DONORS

D.V. Voronov¹, M.G. Minina¹, A.K. Chomaev², I.M. Iljinsky², O.M. Tsiurlikova^{2, 3}

¹ Botkin City Clinical Hospital, Moscow coordinating center of organ donation, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Aim. To study the frequency of fatty hepatitis in liver biopsies of consecutive brain death donors before cold preservation. **Materials and methods.** Liver biopsies (before cold preservation) of 300 consecutive donors with brain death were studied. Histological preparations were stained with hematoxylin and eosin, and tricolor Masson staining was performed. **Results.** The frequency of different degrees of fat hepatitis in men and women did not differ significantly (>0.05). Fat dystrophy of hepatocytes was absent in more than half of the cases ($n = 182$; 60.7%). A slight degree of fatty degeneration was diagnosed in 57 (19.0%) donors. In total, 239 (79.7%) donor livers were absolutely suitable for transplantation. Moderate degree of steatosis, which is associated with early biliary complications, was detected in 18 (6.0%) cases, and severe degree, which is a contraindication to the use of the organ for transplantation, was detected in 43 (14.3%) cases. **Conclusion.** Before cold preservation, liver from brain death donors is relatively rarely unsuitable for transplantation.

Key words: donor liver, biopsy, steatosis.

Для корреспонденции: Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

Corresponding author: Igor Iljinsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Стеатоз донорской печени является одним из важных морфологических критериев, определяющих пригодность органа для трансплантации. С увеличением числа лиц, страдающих диабетом и ожирением, неалкогольная жировая болезнь печени становится все более распространенной, затрагивая четверть взрослых во всем мире [1]. Это заболевание проявляется или простым стеатозом, или неалкогольным стеатогепатитом [2]. В настоящее время стали использовать для трансплантации донорские печени со стеатозом. Использование стеатозной печени связано как с нехваткой донорских органов, так и с ростом распространенности жировой болезни печени в общей популяции населения [3, 4].

Как хорошо известно, увеличение степени макровезикулярного стеатоза донорской печени выше 30% связано с риском усиления реперфузионного повреждения, что увеличивает частоту встречаемости первично не функционирующего трансплантата и делает более низкой его выживаемость [1, 5, 6]. Однако появляется все больше данных о том, что при тщательном отборе реципиентов донорская печень с умеренной и тяжелой степенью макровезикулярного стеатоза может быть успешно использована для трансплантации [1, 5, 6]. После трансплантации печени со стеатозом наблюдается уменьшение его степени [5].

Тем не менее донорская печень со стеатозом более восприимчива к ишемическому повреждению во время холодовой консервации [7]. Такие органы плохо восстанавливаются после трансплантации. Ишемическое и реперфузионное повреждение нарушает микроциркуляцию из-за нарушения эндотелиальной выстилки сосудов [8], повышает окислительное повреждение митохондрий, а также повышает агрегацию нейтрофилов и приводит к дисбалансу высвобождения цитокинов [6]. Все это увеличивает риск дисфункции органа после трансплантации [7].

В настоящее время интенсивно изучаются терапевтические подходы к расширению использования для трансплантации донорской печени со стеатозом. Предварительное кондиционирование донорской печени позволяет уменьшить накопление ксантина и подавить активность оксидазы ксантина, которые повышаются при стеатозе во время холодной ишемии, и тем самым защитить ее от повреждения. Было показано, что некоторые фармакологические препараты также эффективны для защиты донорской печени со стеатозом от ишемического и реперфузионного повреждения.

Цель исследования – изучение характера и степени стеатоза в печени доноров со смертью мозга до ее холодовой консервации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено гистологическое исследование биоптатов печени 300 последовательных доноров со смертью головного мозга. Биопсии выполнены до холодовой консервации донорской печени. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Из парафиновых блоков приготавливали гистологические срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу Массона. Препараты изучали в светлом поле микроскопа Leica DM 6000B. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 (StatSoft, США), и MS Office EXCEL (Microsoft, США). Достоверность отличий оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Качественную оценку стеатоза печени осуществляли на основании определения размера жировых вакуолей в цитоплазме гепатоцитов. Мы различали мелкокапельный, среднекапельный и крупнокапельный стеатоз. Многие исследователи [9] не выделяют среднекапельный стеатоз. Однако, на наш взгляд, это целесообразно делать, так как при среднекапельном жировом гепатозе имеет место жировая дистрофия гепатоцитов, но они сохраняют жизнеспособность, и после прекращения воздействия повреждающих факторов (часто после трансплантации печени) происходит их полная репарация.

Наличие в печени только мелких везикул в цитоплазме гепатоцитов, даже если имело место их диффузное распространение, по нашему мнению, не является жировым гепатозом, а представляет собой простую жировую инфильтрацию, которая имеет транзиторный характер и чаще всего алиментарное происхождение. По данным литературы [10], функция гепатоцитов сохраняется.

При крупнокапельном стеатозе большие жировые везикулы занимают практически все пространство цитоплазмы, оттесняя ядро на периферию гепатоцитов. Они находятся в состоянии парабиоза, и чаще всего наступает их гибель.

Степень тяжести стеатоза печени полуколичественно оценивают по процентному содержанию гепатоцитов, содержащих липиды [11]. Обычно при стеатозе в цитоплазме гепатоцитов печени присутствуют везикулы различного размера (мелкие, средние и крупные). Поэтому мы тяжесть жирового гепатоза определяли по количеству гепатоцитов, в которых преобладала средне- или крупнокапельная жировая дистрофия.

Наличие жировых везикул менее чем в 5% гепатоцитов мы, так же как и другие исследователи [11], не относили к категории стеатозной печени. Легкую степень жирового гепатоза диагностировали при условии, что от 5 до 30% гепатоцитов содержали средне- и/или крупнокапельные жировые вакуоли. Такая печень вполне пригодна для трансплантации, при условии отсутствия в ней других патологических процессов. Приводим собственное наблюдение.

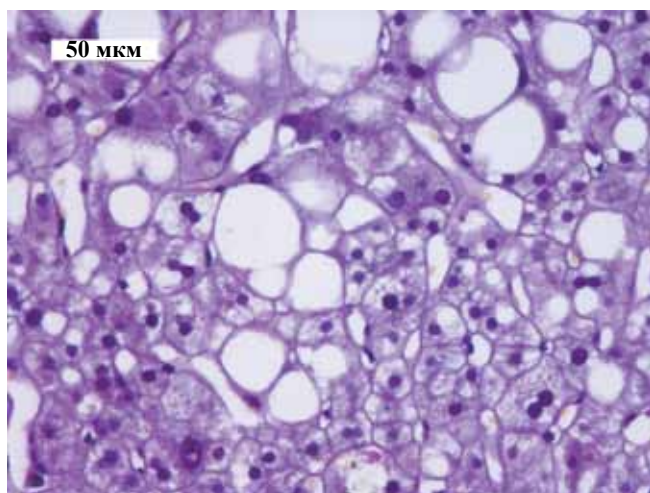


Рис. 1. Донор Д., женщина 62 лет. Небольшая группа крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов. Трехцветная окраска по Массону. $\times 40$

Fig. 1. Donor D., female, 62. A small group of macrovesicular fatty dystrophy of hepatocytes. Masson's trichrome stain. $\times 40$

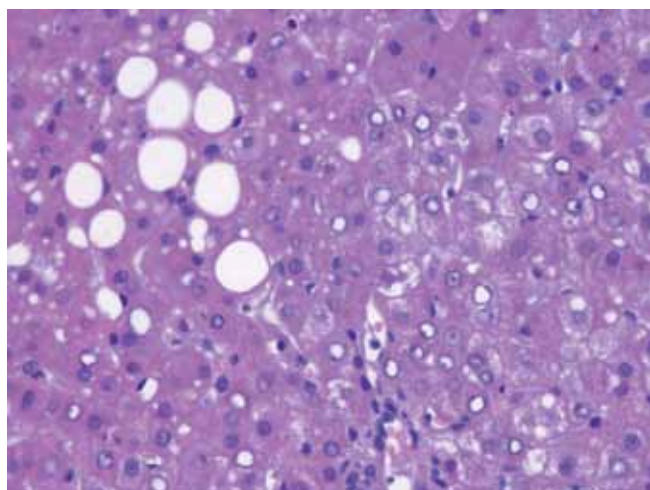


Рис. 2. Донор С., мужчина 46 лет. Небольшая группа крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов. Большое количество гепатоцитов с песочными ядрами. Трехцветная окраска по Массону. $\times 40$

Fig. 2. Donor S., male, 46. A small group of macrovesicular fatty dystrophy of hepatocytes. A large number of hepatocytes with sand poisons. Masson's trichrome stain. $\times 40$

Донор Д., женщина 62 лет (биопсия № 7010-18 от 09.08.19 г.). Смерть наступила из-за острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Некоторые биохимические показатели на момент биопсии: билирубин 11, 7; АЛТ/АСТ = 21/23. Размеры печени средние, цвет желтый, край закругленный. При гистологическом исследовании выявлена крупнокапельная жировая дистрофия менее чем в 30% гепатоцитов (рис. 1). Заключение: легкая степень жирового гепатоза, фиброз отсутствует (F0).

К сожалению, легкая степень жирового гепатоза может сочетаться с другой патологией, что ставит под сомнение возможность ее трансплантации. Например, у донора С., мужчины 46 лет (биопсия № 7277-79 от 16.08.19 г.), смерть которого наступила из-за острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу (билирубин 38,9; АЛТ/АСТ = 16,8/13,3), размеры печени были средние, цвет серо-коричневый, края острые. При гистологическом исследовании обнаружена крупнокапельная жировая дистрофия менее чем в 30% гепатоцитов. Они преимущественно располагались в перипортальных зонах. Однако, кроме того, многие гепатоциты были с песочными ядрами, что является проявлением тяжелой дистрофии. Портальные тракты были фиброзированы с многочисленными септами (рис. 2, 3). На основании этого сделано следующее заключение: легкая степень жирового гепатоза, дистрофия гепатоцитов, умеренный фиброз печени (F2).

Умеренную (среднюю) степень жирового гепатоза диагностировали при наличии от 30 до 60% гепато-

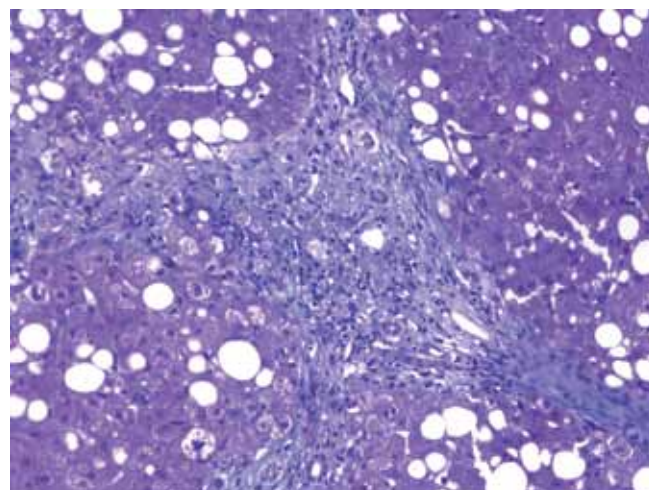


Рис. 3. Склерозированный порталный тракт с септами. В перипортальных гепатоцитах – полиморфная жировая дистрофия. Трехцветная окраска по Массону. $\times 40$

Fig. 3. The same specimen. Sclerosed portal tract with septa. In periportal hepatocytes – polymorphic fatty dystrophy. Masson's trichrome stain. $\times 40$

цитов с жировыми вакуолями. Умеренная степень, особенно средневезикулярного стеатоза, является относительным противопоказанием для трансплантации печени. Донор П., мужчина 56 лет (биопсия № 5644-45 от 03.10.17 г.). Смерть головного мозга в результате закрытой черепно-мозговой травмы. Билирубин общий – 41,1, АСТ/АЛТ = 18,2/47,0. Размеры печени нормальные, цвет – желто-серый, умеренная отечность, с закругленным краем. При гистологическом исследовании выявлена крупнокапельная жировая дистрофия менее чем в 60% гепатоцитов (рис. 4, 5). Легкая степень фиброза печени. Заключение. Умеренная степень крупнокапельного жирового гепатоза. F1.

Умеренная степень стеатоза является относительным противопоказанием для трансплантации печени, если в биоптате печени отсутствуют другие повреждения. Приводим одно из наших наблюдений, в котором было сочетание умеренной степени средневезикулярного стеатоза с тяжелой степенью ишемического повреждения. Донор Р., мужчина 33 лет (биопсия № 1217-19 от 08.02.19 г.). Смерть мозга наступила в результате закрытой черепно-мозговой травмы. Билирубин общий – 20,2. АСТ/АЛТ = 2200/1990. Результаты гистологического исследования показали нарушение балочного и долькового строения печени. Крупные очаги (до 50% площади препарата) тяжелой баллонной дистрофии и некроза гепатоцитов. Жировая дистрофия остальных гепатоцитов (рис. 6, 7). Заключение: тяжелая степень ишемического повреждения печени; умеренная степень

средневезикулярного жирового гепатоза; фиброз отсутствует (F0).

Если количество гепатоцитов с ожирением было 60% и выше, то такую печень относили в категорию тяжелого жирового гепатоза. Донор Л., мужчина 50 лет (биопсия № 7019-21 от 09.08.19 г.). Смерть мозга наступила из-за острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Основные клинические данные (на момент биопсии): АЛТ/АСТ = 47/89, билирубин 20,3. Размеры печени

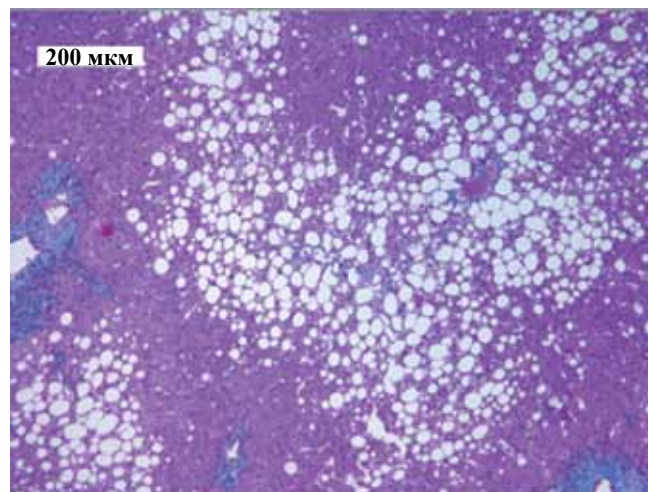


Рис. 4. Полиморфная жировая дистрофия менее чем в 60% гепатоцитов. Трехцветная окраска по Массону. $\times 10$

Fig. 4. Polymorphic fatty dystrophy in less than 60% of hepatocytes. Masson's trichrome stain. $\times 10$

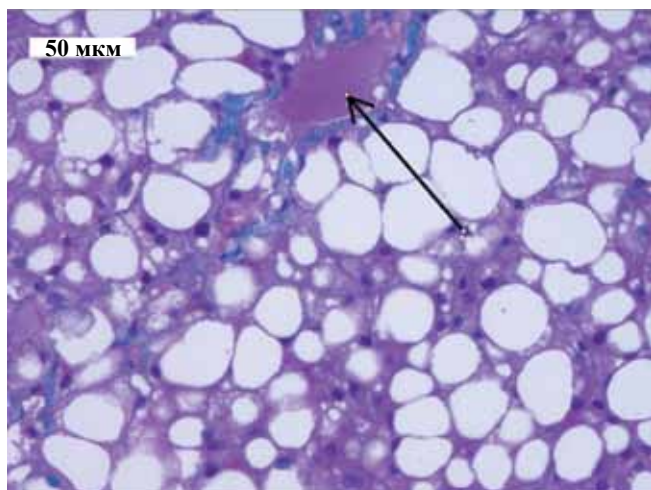


Рис. 5. Полиморфная жировая дистрофия гепатоцитов под большим увеличением микроскопа. Стрелкой указана центральная вена. $\times 40$

Fig. 5. Polymorphic fatty dystrophy of hepatocytes under high magnification of the microscope. The arrow indicates the central vein. $\times 40$

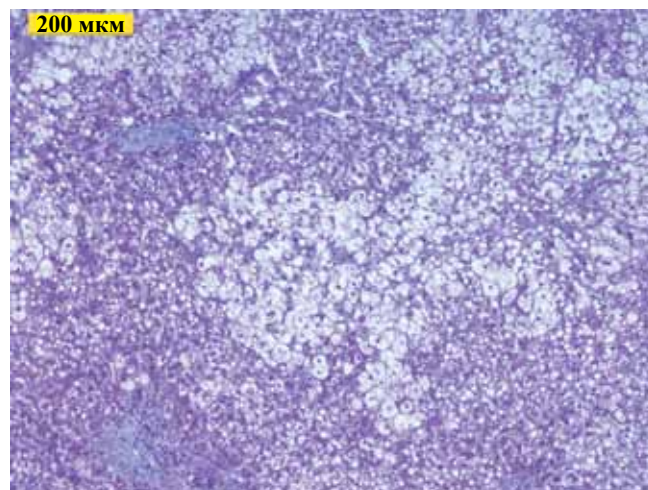


Рис. 6. Очаг баллонной дистрофии гепатоцитов, по периферии которого среднекапельная жировая дистрофия менее 60% гепатоцитов. Трехцветная окраска по Массону. $\times 10$

Fig. 6. The focus of balloon dystrophy of hepatocytes, on the periphery of which medium-drop fatty dystrophy is less than 60% of hepatocytes. Masson's trichrome stain. $\times 10$

увеличены, цвет желтый, край острый. При гистологическом исследовании обнаружена полиморфная жировая дистрофия около 80% гепатоцитов (рис. 8). Заключение: тяжелая степень жирового гепатоза. F0.

При тяжелой степени жирового гепатоза в некоторых наблюдениях имело место перерастание жирового гепатоза в стеатогепатит. Приводим одно из таких наблюдений. Донор В., мужчина 65 лет (биопсия № 7244-52 от 22.08.19 г.). Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому

типу. Смерть мозга. Билирубин 46,3, АЛТ/АСТ = 50/43. Размеры печени увеличены, цвет серо-желтый. Результаты гистологического исследования выявили крупнокапельную жировую дистрофию более чем в 60% гепатоцитов. Остальные гепатоциты были с гидропической белковой дистрофией. Портальные тракты склерозированы с образованием септ, умеренной пролиферацией желчных протоков и с выраженной полиморфной лейкоцитарной (преимущественно мононуклеарной) инфильтрацией (рис. 9). На рис. 10

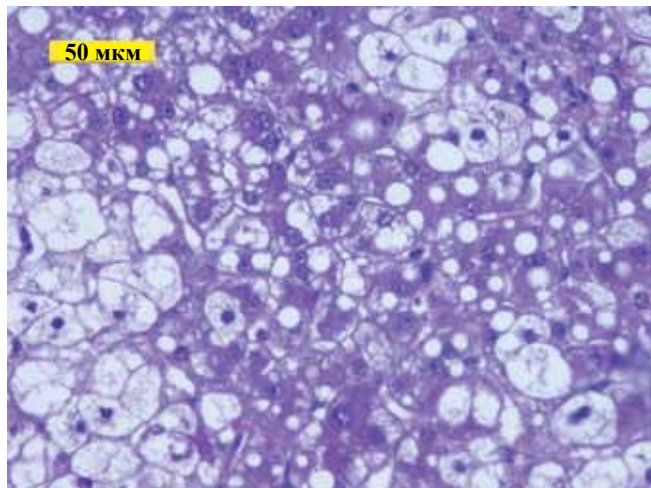


Рис. 7. Препарат тот же. $\times 40$

Fig. 7. The same specimen. $\times 40$

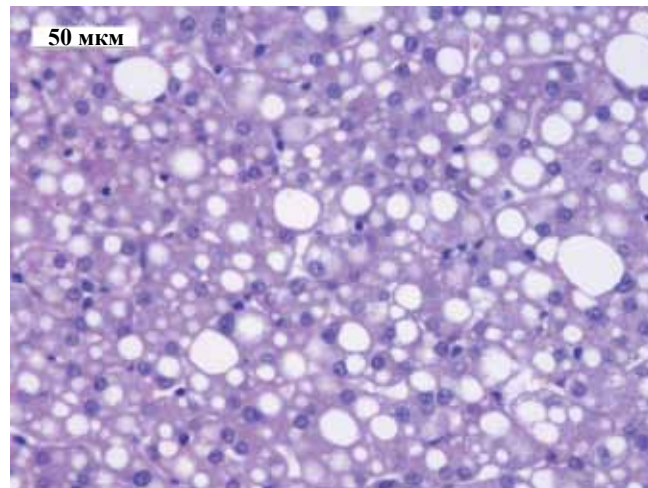


Рис. 8. Полиморфная жировая дистрофия около 80% гепатоцитов. Трехцветная окраска по Массону. $\times 40$

Fig. 8. Polymorphic fatty dystrophy of about 80% of hepatocytes. Masson's trichrome stain. $\times 40$

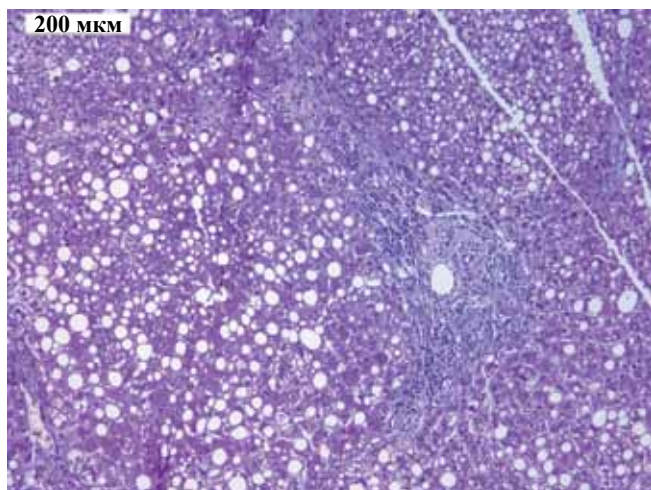


Рис. 9. Полиморфная, преимущественно среднекапельная жировая дистрофия более 60% гепатоцитов. Склероз портального тракта с септами. Трехцветная окраска по Массону. $\times 10$

Fig. 9. Polymorphic, mostly middle vesicle fat dystrophy of more than 60% of hepatocytes. Sclerosis of the portal tract with septa. Masson's trichrome stain. $\times 10$

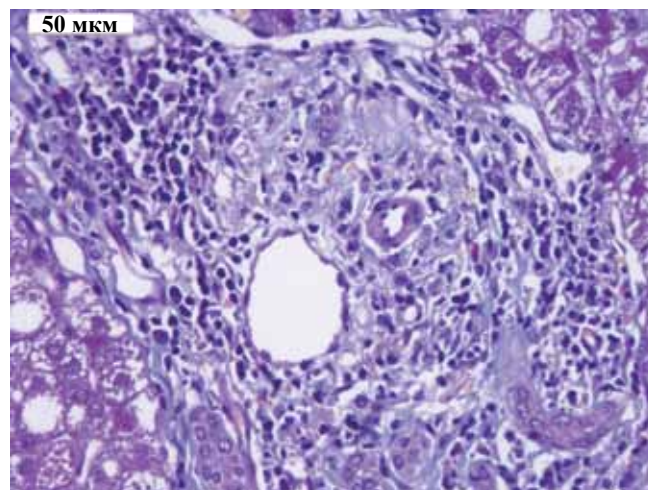


Рис. 10. В склерозированном портальном тракте густая воспалительная инфильтрация мононуклеарными клетками. Трехцветная окраска по Массону. $\times 40$

Fig. 10. In the sclerosed portal tract, there is a dense inflammatory infiltration by mononuclear cells. Masson's trichrome stain. $\times 40$

и 11 при большом увеличении микроскопа представлена детализация патологии. Заключение: стеатогепатит, умеренная степень фиброза печени (F2).

Полученные результаты исследования различных степеней жирового гепатоза у доноров со смертью головного мозга до холодовой консервации представлены на рис. 12. Жировая дистрофия гепатоцитов отсутствовала более чем в половине наблюдений ($n = 182$; 60,7%). Легкая степень жировой дистрофии, диагностированная у 57 (19,0%) доноров, не является противопоказанием для трансплантации печени. Итак, изначально пригодными для трансплантации было 239 (79,7%) из 300 донорских печеней. Умеренная степень (II), с которой связывают ранние билиарные осложнения, выявлена в 18 (6,0%) наблюдениях. Тяжелая степень (III), являющаяся противопоказанием использования органа для трансплантации, была диагностирована у 43 (14,3%) доноров. К числу доноров с расширенными критериями мы отнесли доноров с умеренной и тяжелой степенью жирового гепатоза ($n = 61$; 20,3%). Частота различных степеней жирового гепатоза у мужчин и женщин отличалась незначимо ($>0,05$). Поэтому мы не разделяли группы по половому признаку.

С увеличением спроса на донорские органы все большее количество донорских печеней со стеатозом используется в трансплантации печени [12]. Недавние исследования показали, что трансплантация донорской печени со стеатозом существенно не увеличивает риск плохих исходов после трансплантации [6]. J.A. Steggerda et al. (2020) [13] повысил порог степени макровезикулярного стеатоза до 50%. Степень стеатоза резко снижается после трансплантации печени [14], что является дополнительным аргументом в пользу возможности использования для

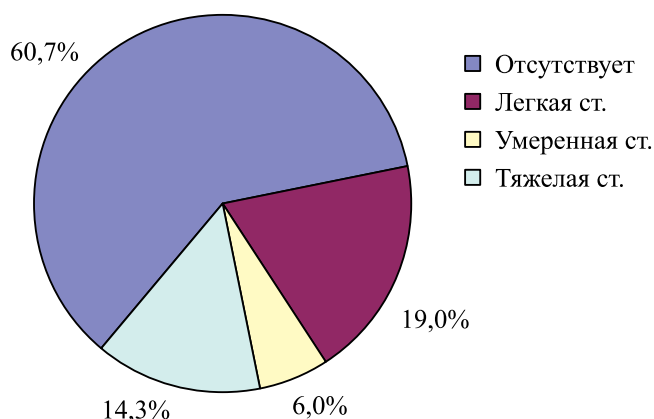


Рис. 12. Различные степени стеатоза в печени доноров со смертью головного мозга до холодовой консервации

Fig. 12. Various degrees of steatosis in livers of brain death donors before cold preservation

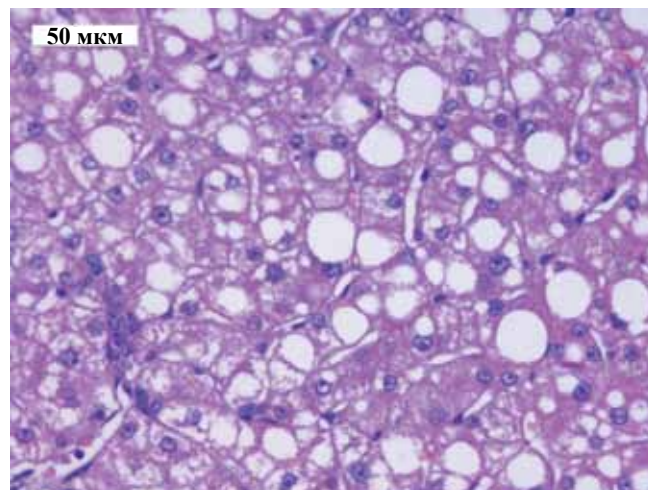


Рис. 11. Полиморфная, преимущественно среднекапельная жировая дистрофия более 60% гепатоцитов. Трехцветная окраска по Массону. $\times 40$

Fig. 11. Polymorphic, mainly medium-vesicular, fat dystrophy of more than 60% of hepatocytes. Masson's trichrome stain. $\times 40$

пересадки донорской печени с умеренным и тяжелым стеатозом [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Из последовательных 300 доноров у 239 (79,7%) отсутствовал жировой гепатоз или он был легкой степени, что не является противопоказанием для трансплантации печени.
2. Относительное противопоказание к использованию донорской печени для трансплантации было у 18 (5%) доноров с умеренной степенью стеатоза. Абсолютным противопоказанием для трансплантации является осложненный стеатоз с воспалением и фиброзом (стеатогепатит).
3. Тяжелая степень жирового гепатоза диагностирована у 43 (14,3%) доноров. Трансплантация такой печени допустима при исключительных обстоятельствах (ургентные операции), когда существует высокий риск смерти реципиента в ближайшее время и отсутствует более приемлемая донорская печень.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Linares I, Hamar M, Selzner N, Selzner M. Steatosis in Liver Transplantation: Current Limitations and Future Strategies. *Transplantation*. 2019 Jan; 103 (1): 78–90. doi: 10.1097/TP.0000000000002466.

2. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019 Mar 21; 25 (11): 1307–1326. doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1307.
3. Moosburner S, Gassner JMGV, Nösser M, Pohl J, Wyrwal D, Claussen F et al. Prevalence of Steatosis Hepatis in the Eurotransplant Region: Impact on Graft Acceptance Rates. *HPB Surg*. 2018 Nov 1; 2018: 6094936. doi: 10.1155/2018/6094936.
4. Zhang QY, Zhang QF, Zhang DZ. The Impact of Steatosis on the Outcome of Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 May 14; 2019: 3962785. doi: 10.1155/2019/3962785.
5. Nair A, Hashimoto K. Extended criteria donors in liver transplantation – from marginality to mainstream. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2018 Oct; 7 (5): 386–388. doi: 10.21037/hbsn.2018.06.08.
6. Wu C, Lu C, Xu C. Short-term and long-term outcomes of liver transplantation using moderately and severely steatotic donor livers: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug; 97 (35): e12026. doi: 10.1097/MD.00000000000012026.
7. Boteon YL, Wallace L, Boteon APCS, Mirza DF, Mergental H, Bhogal RH, Afford S. An effective protocol for pharmacological defatting of primary human hepatocytes which is non-toxic to cholangiocytes or intrahepatic endothelial cells. *PLoS One*. 2018 Jul 25; 13 (7): e0201419. doi: 10.1371/journal.pone.0201419.
8. Beijert I, Mert S, Huang V, Karimian N, Geerts S, Hafiz EOA et al. Endothelial Dysfunction in Steatotic Human Donor Livers: A Pilot Study of the Underlying Mechanism During Subnormothermic Machine Perfusion. *Transplant Direct*. 2018 Apr 23; 4 (5): e345. doi: 10.1097/TXD.0000000000000779.
9. Avolio AW, Frongillo F, Nicolotti N, Mulè A, Vennarecci G, De Simone P, Agnes S. Successful use of extended criteria donor grafts with low to moderate steatosis in patients with model for end-stage liver disease scores below 27. *Transplant Proc*. 2009 Jan-Feb; 41 (1): 208–212. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.050.
10. Andert A, Ulmer TF, Schöning W, Kroy D, Hein M, Alizai PH et al. Grade of donor liver microvesicular steatosis does not affect the postoperative outcome after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017 Dec 15; 16 (6): 617–623. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60064-X.
11. Chu MJ, Dare AJ, Phillips AR, Bartlett AS. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg*. 2015 Sep; 19 (9): 1713–1724. doi: 10.1007/s11605-015-2832-1.
12. Wong TC, Fung JY, Chok KS, Cheung TT, Chan AC, Sharr WW et al. Excellent outcomes of liver transplantation using severely steatotic grafts from brain-dead donors. *Liver Transpl*. 2016 Feb; 22 (2): 226–236. doi: 10.1002/lt.24335.
13. Steggerda JA, Bloom MB, Nouredin M, Brennan TV, Todo T, Nissen NN et al. Higher thresholds for the utilization of steatotic allografts in liver transplantation: Analysis from a U.S. national database. *PLoS One*. 2020 Apr 2; 15 (4): e0230995. doi: 10.1371/journal.pone.0230995.
14. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W et al. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg*. 2007; 246: 940–946.

Статья поступила в редакцию 2.12.2020 г.
The article was submitted to the journal on 2.12.2020

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭПОХУ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

К.Ю. Кокина, Ю.О. Малиновская, Я.Г. Мойсюк

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

Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) стало основой для формирования нового потенциала для лечения хронического гепатита С (ХГС) у больных с декомпенсированным циррозом печени, которые ранее не имели иной альтернативы, как трансплантация печени (ТП). Однако открытым остается вопрос оптимальных сроков проведения противовирусной терапии (ПВТ). **Цель:** представить спектр клинических исходов у пациентов с циррозом печени HCV-этиологии, получавших ПВТ ПППД и без нее, в листе ожидания ТП. **Материалы и методы.** Для исследования было отобрано 49 пациентов из листа ожидания с терминальной стадией заболевания печени в исходе ХГС. Данные были разделены на 2 группы: 1-я включала 40 пациентов, получавших ПВТ ПППД до ТП, 2-я – 9 пациентов без противовирусного лечения в листе ожидания ТП. **Результаты.** Выборка представлена в большинстве случаев пациентами с MELD-Na <20 баллов, и лишь у шести MELD-Na был больше 20 баллов, но не превышал 25 баллов. На момент анализа 38 пациентов достигли срока 12 недель после ПВТ. Из них у 35 (92,1%) зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ (УВО). Из них в 51,4% (n = 18) случаев наблюдалось снижение MELD-Na. Изменения отсутствовали в 22,9% (n = 8), в то время как у 25,7% (n = 9) отмечено нарастание MELD-Na. В 42,8% (n = 15) случаев стойкая элиминация HCV-инфекции привела к делистингу. Среди пациентов без УВО во всех случаях (n = 3) зарегистрировано увеличение показателя MELD-Na. В группе без ПВТ у одного пациента наблюдалось улучшение функции печени (11,1%), у остальных MELD-Na либо оставался стабильным, либо продолжал расти: такие случаи составили равные доли по 44,5% (n = 4). При сравнении частоты летального исхода в зависимости от проведения ПВТ были получены статистически значимые различия (p < 0,001, V = 0,728). При отсутствии ПВТ шансы погибнуть в листе ожидания увеличивались в 66,5 раза (95% ДИ: 7,99–554). **Заключение.** Результаты нашего исследования продемонстрировали значимые преимущества проведения ПВТ ПППД для пациентов в листе ожидания с уровнем MELD-Na <25 баллов.

Ключевые слова: лист ожидания, трансплантация печени, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия.

OUTCOMES OF LIVER TRANSPLANTATION IN THE ERA OF MODERN ANTIVIRAL THERAPY FOR HEPATITIS C

K.Yu. Kokina, Yu.O. Malinovskaya, Ya.G. Moysyuk

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

The emergence of direct-acting antivirals (DAAs) has become the basis for a new potential treatment for chronic hepatitis C (CHC) in patients with decompensated cirrhosis, who previously had no other alternative than liver transplantation (LT). However, optimal timing of antiviral therapy (AVT) remains an issue. **Objective:** to present a spectrum of clinical outcomes in LT waitlisted patients with HCV-related cirrhosis, who received and did not receive DAA therapy. **Materials and methods.** Enrolled for the study were 49 waitlisted patients with HCV-related end-stage liver diseases. The patients were divided into 2 groups: Group 1 included 40 patients who received DAA therapy before LT, while Group 2 consisted of 9 patients who did not receive antiviral treatment while on the LT waiting list. **Results.** The sample was represented in most cases by patients who had MELD/Na score <20. Only six had MELD/Na score >20, but <25. At the time of analysis, 38 patients had reached 12 weeks post AVT. Of these, 35 (92.1%) had sustained virologic response (SVR). Of these, 51.4% (n = 18) of cases showed decreased

Для корреспонденции: Кокина Ксения Юрьевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел. (85) 814-36-34. E-mail: kseniaur@yandex.ru

Corresponding author: Kseniia Kokina. Address: 61/1, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: (85) 814-36-34. E-mail: kseniaur@yandex.ru

MELD/Na. There were no changes in 22.9% (n = 8). Increased MELD/Na was noted in 25.7% (n = 9). In 42.8% (n = 15) of cases, sustained elimination of HCV infection led to delisting. Among patients without SVR, increased MELD/Na was observed in all cases (n = 3). In the non-AVT group, one patient showed improved liver function (11.1%); in the rest, MELD/Na either remained stable or continued to increase – 44.5% (n = 4). A comparison of the frequency of deaths depending on AVT showed statistically significant differences ($p < 0.001$, $V = 0.728$). Among the non-AVT patients, the likelihood of waitlist death increased 66.5 times (95% CI: 7.99–554). **Conclusion:** DAA therapy carries significant advantages for waitlisted patients with MELD/Na score < 25 .

Keywords: waiting list, liver transplantation, antiviral therapy, direct-acting antivirals.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении десятилетий хронический гепатит С (ХГС) остается наиболее частым показанием для ортотопической трансплантации печени во всем мире [1]. Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения HCV-инфекции произвело революцию в области ТП. Основными достижениями современных схем противовирусной терапии (ПВТ) стали высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности как для пациентов с декомпенсированным циррозом печени (Childs–Turcotte–Pugh (СТР) класс В и С), так и для лиц в посттрансплантационном периоде [2]. Однако новым предметом обсуждения стал вопрос выбора оптимальных сроков проведения терапии ПППД у пациентов в листе ожидания трансплантации печени [3].

Каждый год появляются новые данные о том, что устойчивый вирусологический ответ (УВО) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (СТР класса В и С) может привести к стабилизации или относительной компенсации функции печени, что дает основания рассчитывать на улучшение результатов посттрансплантационного периода, и возможно, снижению потребности в проведении пересадки печени в этой многочисленной когорте больных [4].

Однако лечение ХГС у кандидатов на ТП рекомендуется в случае, если MELD (Model for End-stage Liver Disease) не превышает 20 баллов. Выбор схемы ПВТ у этой когорты пациентов ограничен противопоказаниями для применения ингибиторов протеаз, и в Российской Федерации возможности клиницистов лимитированы тремя схемами ПВТ: софосбувир/даклатасвир, софосбувир/ледипасвир, софосбувир/велпатасвир с добавлением или без рибавирина. В то время как для реципиентов печени терапевтические возможности в рамках схем с ПППД не ограничены [5].

Противоречивыми являются данные и в отношении противовирусного лечения у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Поскольку для этой группы больных показания для ОТП часто не связаны с функциональным состоянием печени, следовательно, и достижение УВО не повлияет на прогноз. Более того, высказываются мнения о негативном влиянии ПППД на прогрессирование ГЦК и

рецидив опухолевого процесса в послеоперационном периоде [6, 7].

Немаловажным фактором, влияющим на эффективность работы трансплантационного центра, является состояние донорского ресурса. Зачастую дефицит донорских органов может стать причиной увеличения сроков ожидания пересадки печени и роста числа критической декомпенсации и летальных исходов до момента операции. Поэтому успешная ПВТ может стать неотъемлемым инструментом для повышения выживаемости в листе ожидания трансплантации печени [8].

Несмотря на то что дискуссии продолжаются, клиническая практика с каждым годом расширяет наши знания о влиянии ПВТ на функциональный потенциал печеночной ткани и формирует индивидуальные подходы для навигации этих конкурирующих проблем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с марта 2016-го по апрель 2020 г. на базе центра трансплантации ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» показания к ОТП были установлены у 153 пациентов. Для исследования была отобрана медицинская документация всех пациентов, включенных в лист ожидания в связи с терминальной стадией заболевания печени в исходе ХГС – 49 человек (32%). Все данные изученной медицинской документации были разделены на 2 группы в зависимости от предоставления противовирусного лечения в листе ожидания ОТП. В 1-ю группу включены сведения 40 пациентов, получавших ПВТ ПППД до ОТП, во 2-ю группу – 9 пациентов без противовирусного лечения в листе ожидания ОТП. В исследуемой группе наблюдались следующие варианты исходов: трансплантация печени, делистинг, dropout (исключение из листа ожидания в связи с появлением противопоказаний к трансплантации), смерть.

Изученная медицинская документация в полной мере отвечала требованиям исследования: содержала необходимую информацию о физикальном статусе пациента, данные лабораторного и инструментального обследования для оценки динамики функции печени и осложнений цирроза печени в период наблюдения в листе ожидания и в посттрансплантационном периоде.

Оценка динамики функции печени проводилась посредством вычисления индекса MELD-Na при включении в лист ожидания ОТП и на момент исхода. Разность этих показателей показывает динамику состояния и представлена Δ MELD-Na. Делистинг пациентов в нашем центре осуществлялся при стабильно сохраняющемся MELD-Na менее 15 баллов в течение 6 месяцев.

ПВТ в листе ожидания проводилась согласно актуальным рекомендациям по лечению ХГС у пациентов с циррозом печени. При декомпенсированном циррозе печени (СТР класс В и С) применялась схема лечения софосбувир + даклатасвир, и для трех пациентов с компенсированным циррозом печени и ГЦК были назначены схемы, содержащие ингибиторы протеазы (омбитасвир/ритонавир/паритапревир + дасабувир или глекапревир/пибрентасвир). Для оценки эффективности противовирусного лечения приняты следующие критерии вирусологического ответа:

- устойчивый вирусологический ответ – отрицательный результат полимеразной цепной реакции на РНК HCV через 12 недель после завершения ПВТ;
- рецидив – положительная РНК HCV через 12 недель после завершения ПВТ [9].

Поскольку у всех пациентов, включенных в лист ожидания, период до момента исхода различался, для стандартизации показателей тех или иных событий в исследуемых группах нами был использован индекс человеко-лет (person-years). Данный показатель введен профессиональным сообществом специалистов в области органного донорства и трансплантации донорских органов и используется в Научном регистре реципиентов трансплантатов (Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), USA) для оценки исходов в листе ожидания. Индекс человеко-лет вычислялся путем деления количества дней в листе ожидания каждого кандидата на 365,25, что соответствует среднему числу дней в году. Коэффициент интересующего нас исхода определялся путем деления числа случаев на сумму человеко-лет в исследуемой группе и умножается на 100 (выражается в единицах – число случаев на 100 человеко-лет) [10].

$$\text{Индекс человеко-лет} = \frac{\text{Число дней в листе ожидания}}{365,25}$$

$$\text{Коэффициент исхода} = \frac{\text{Число случаев исхода}}{\text{Сумма индексов человеко-лет в исследуемой группе}} \times 100$$

Это позволяет сравнивать истинную летальность в листе ожидания в разные периоды функционирования программы и между центрами трансплантации

вне зависимости от абсолютного числа пациентов в листе и времени ожидания каждого кандидата. Так, если в листе ожидания с 1 января по 31 декабря состояло 100 человек, из них 25 наблюдались в листе 90 дней из этого периода, а 75 – 180 дней, то сумма индексов человеко-лет составит: $(90/365,25) \times 25 + (180/365,25) \times 75 = 43,12$. Если при этом 30 пациентов умерло, то коэффициент исхода составит $30/43,12 \times 100 = 69,5$ смертей на 100 человеко-лет. Другими словами, данный показатель характеризует исходы в листе ожидания, в котором наблюдались 100 человек в течение одного года.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ Statistica 13 и программы Jamovi (The jamovi project, 2020). Для характеристики исследуемой когорты по всем статистическим параметрам использовалась описательная статистика, которая определялась типом статистического параметра. Показатели с нормальным распределением представлены следующими величинами: среднее значение выборки и стандартное отклонение. Для описания количественных параметров с ненормальным распределением использовались медиана, 25-й и 75-й квартили. Для оценки нормальности распределения количественных данных применялись критерии Шапиро–Уилка, показатели асимметрии и эксцесса. При описании качественных параметров или количественных характеристик, принимающих только очень небольшое число значений, использовались частота и доля в процентах.

Статистическое сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя независимыми группами проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (для показателей, распределенных приблизительно нормально). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных или сравнении по порядковому показателю использовались U-критерий Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса. Проверка равенства дисперсий выполнена с помощью теста Ливиня. Для сравнения нескольких независимых совокупностей также применялся дисперсионный анализ.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод корреляции Спирмена. Для сравнения групп по бинарному признаку, выражающему клинический исход, были построены таблицы сопряженности. Для сравнения распределения качественных переменных использовался точный критерий Фишера. Оценка силы связи между признаками проводилась с применением критерия Крамера V и вычислением стандартизованных остатков для каждой ячейки в таблице сопряженности для определения вклада разных совокупностей

в формирование показателя взаимосвязи факторов. Для создания графика для визуализации силы связи между совокупностями таблицы сопряженности использована программа R версия 4.0.0. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась методом Каплана–Мейера с помощью логарифмического рангового критерия, подразумевающего прогнозирование риска наступления летального исхода для пациентов в листе ожидания в зависимости от статуса относительно проведения ПБТ. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включены 49 пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации печени по поводу цирроза печени в исходе ХГС. Медиана возрас-

та составила 52 [46; 59] года. При сравнении групп пациентов, получавших ПВТ и без нее, не выявлено значимых различий по гендерному составу, исходной стадии декомпенсации цирроза и времени наступления исхода после включения в лист ожидания (табл. 1). Все случаи летального исхода и dropout были обусловлены критической декомпенсацией цирроза печени.

Характеристика пациентов, получавших ПВТ ПППД

При включении в лист ожидания у 36 пациентов индекс MELD-Na не превышал 20 баллов, и у четырех (10%, 4/40) MELD-Na был в диапазоне от 21 до 25 баллов. На момент проведения анализа 38 пациентов достигли конечной точки оценки эффективности противовирусного лечения – 12 недель после окончания ПБТ (рис. 1). Из них у 92,1% (n = 35/38)

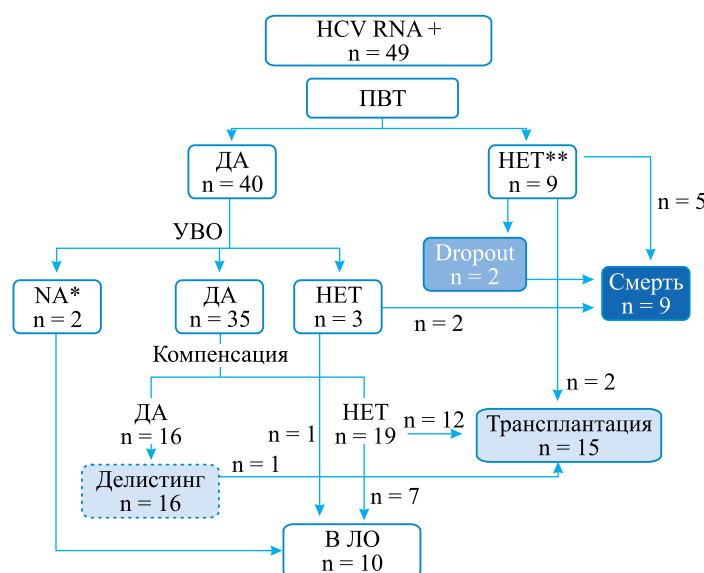


Рис. 1. Итоги пациентов в листе ожидания ТП в зависимости от наличия или отсутствия ПВТ.

* – пациенты прошли курс противовирусного лечения, но пока не достигли срока оценки эффективности терапии УВО; ** – терапия не была назначена в связи с недоступностью ПППД

Fig. 1. Outcomes in waitlisted patients with or without AVT DAA.

* – patients underwent a course of antiviral treatment, but have not reached the deadline for evaluating the effectiveness of the SVR therapy yet; ** – therapy was not prescribed because DAAs were not available

Таблица 1

Сравнение исходных характеристик исследуемых групп Comparison of the initial characteristics of the study groups

Показатели	I группа. ПВТ + n = 40	II группа. ПВТ – n = 9	Межгрупповые различия (p)
Женщины /мужчины	17/23	2/7	0,451
Медиана возраста (лет)	50 [45,5; 58,3] (36–69)	56 [55; 60] (46–67)	0,093
Исходный MELD-Na	16 [13; 18]	15 [14; 17]	0,876
Медиана индекса человеко-лет	0,5 [0,25; 0,83]	0,25 [0,25; 0,5]	0,514
ГЦК: есть/нет	6/33	1/7	1,0
СКФ	59 [47; 79]	59 [43; 72]	0,959

зарегистрирован УВО. В 45,7% случаев ($n = 16/35$) стойкая элиминация HCV-инфекции сопровождалась существенным улучшением функции печени с последующим снятием показаний для проведения пересадки печени (делистинг). Медиана времени наблюдения после делистинга на момент проведения анализа составила 36 [27; 41] месяцев. У 15 пациентов (94%) сохраняется компенсированная функция печени, лишь у одного больного (6%, 1/16) через полгода после делистинга было отмечено клиническое прогрессирование цирроза печени, проявлявшееся отечно-асцитическим синдромом и печеночной энцефалопатией 2-й ст. В этой связи после повторного включения в лист ожидания пациенту была проведена трансплантация печени. Среди остальных пациентов, достигших УВО, также наблюдаются благоприятные результаты: двенадцати больным (34,3%, 12/35) проведена трансплантация печени, и 7 пациентов (20%, 7/35) без значимого прогрессирования заболевания находятся в листе ожидания ОТП. У лиц, получивших ПБТ в листе ожидания и достигших УВО, в посттрансплантационном периоде не был зарегистрирован рецидив HCV-инфекции. По результатам статистического анализа не выявлено взаимосвязи делистинга с демографическими показателями и исходным показателем MELD-Na. Однако выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между Δ MELD-Na и возрастом больного (r_s Спирмана = 0,419, $p = 0,015$), то есть чем старше был пациент, тем чаще наблюдался рост индекса MELD-Na, несмотря на успешные результаты лечения.

У 4 пациентов из тех, кто получал ПБТ, был установлен диагноз ГЦК (10%, 6/40), с распространением опухолевого процесса в рамках Миланских критериев. Одновременно с этиотропным лечением больным проводилась по показаниям локорегиональная терапия. На момент анализа один пациент не достиг конечной точки оценки эффективности ПБТ, и в одном случае (20%, 1/5) зарегистрирован рецидив HCV-инфекции. У 4 больных (80%, 4/5) наблюдался УВО: троим из них была проведена трансплантация печени, и один пациент находится в листе ожидания.

Отдельно рассмотрим исходы трех пациентов (7%, $n = 3/38$), у которых после проведения ПБТ ПППД наблюдался рецидив. Двое из них были внесены в лист ожидания в связи с декомпенсированным циррозом печени при исходных значениях MELD-Na 14 и 17 баллов. Возраст на момент включения в лист ожидания – 52 и 41 год соответственно. Первый пациент погиб в результате окклюзирующего тромбоза воротной вены с последующим развитием острой печеночной недостаточности и гепаторенального синдрома I типа, второй пациент продолжает наблюдаться в листе ожидания. Третий случай рецидива после ПБТ зарегистрирован у пациента с ГЦК. За период

наблюдения не было выявлено прогрессирования онкологического процесса. Однако наступил летальный исход, который был обусловлен осложнениями после эпизода кровотечения из ВРВП. Для исключения факторов, способных повлиять на исходы у пациентов, не достигших УВО, нами проведено сравнение групп по времени наступления исхода, уровню индекса человеко-лет, исходному уровню MELD-Na, возрасту, полу, Δ MELD-Na, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Характеристика пациентов, не получавших ПБТ ПППД в листе ожидания ОТП

На момент включения в лист ожидания у двух пациентов (22%, 2/9) MELD-Na составил 21 и 24 балла, в остальных случаях MELD-Na не превышал 20 баллов. У одного пациента (11%, 1/9) была диагностирована ГЦК на фоне цирроза печени, распространенность процесса была в пределах Миланских критериев. Этиотропное лечение пациентам не проводилось в связи с недоступностью подходящих схем ПБТ. Любопытным оказалось наблюдаемое различие спектра исходов у этих больных по сравнению с 1-й группой: у большинства пациентов наблюдался неблагоприятный исход, лишь два пациента из этой группы выжили. Все случаи неблагоприятного исхода (смерть и dropout) были обусловлены осложнениями цирроза печени.

Анализ различий исходов между группами пациентов с ПБТ и без нее

При изучении динамики функционального состояния печени в листе ожидания, которое определялось изменением индекса MELD-Na, у пациентов с УВО в 51,4% ($n = 18/35$) случаев наблюдалось снижение данного показателя. Изменения отсутствовали в 22,9% ($n = 8/35$), в то время как у 25,7% ($n = 9/35$) отмечен прирост MELD-Na. Среди пациентов без УВО во всех случаях ($n = 3$) зарегистрировано увеличение баллов по шкале MELD-Na. В группе больных без ПБТ лишь у одного пациента наблюдалась компенсация функции печени (11,1%, $n = 1/9$), частота прогрессирования или стабильного значения индекса MELD-Na была одинаковой и составила 44,5% ($n = 4/9$). В группе пациентов с УВО медиана снижения индекса MELD-Na составила $-4 [-7; -2]$ ($-11 \dots -1$) балла, а медиана прироста MELD-Na $+3 [1; 4]$ (1–7). Более существенный прирост индекса MELD-Na был у лиц, не достигших УВО: медиана $+5 [3,5; 18]$ (2–30), что было сопоставимо с показателями для больных, не получавших ПБТ: медиана $+6 [5,75; 7,5]$ (5–12).

Любопытными были результаты динамики функционального статуса печени у пациентов с исходным

уровнем MELD-Na >25 баллов ($n = 6$). Из них четыре пациента получили ПБТ, и во всех случаях наблюдался УВО. Ни у одного из них не было выявлено

прогрессирования заболевания, а медиана снижения MELD-Na составила -10 баллов $[-10,5; -9,5]$. По сведениям двух медицинских карт, в группе без ПБТ

Таблица 2

Характеристики пациентов с различной динамикой MELD-Na
Characteristics of patients with different MELD-Na dynamics

Показатели	Снижение MELD-Na $n = 20$	Без снижения MELD-Na $n = 29$	Межгрупповые различия (p)
Мужской пол	14	16	0,454
Медиана возраста (лет)	46,5 [41,8; 51,3]	56 [50,0; 60,0]	0,002
Исходный MELD-Na	16,0 [15,5; 18,3]	15,0 [13,0; 17,0]	0,127
ГЦК: есть/нет	1/19	6/23	0,216
СКФ	59,0 [59,0; 66,8] (47,0–79,0)	59,0 [56,5; 68,0] (48,0–77,0)	0,512
УВО: есть/нет	18/0	17/12	0,024

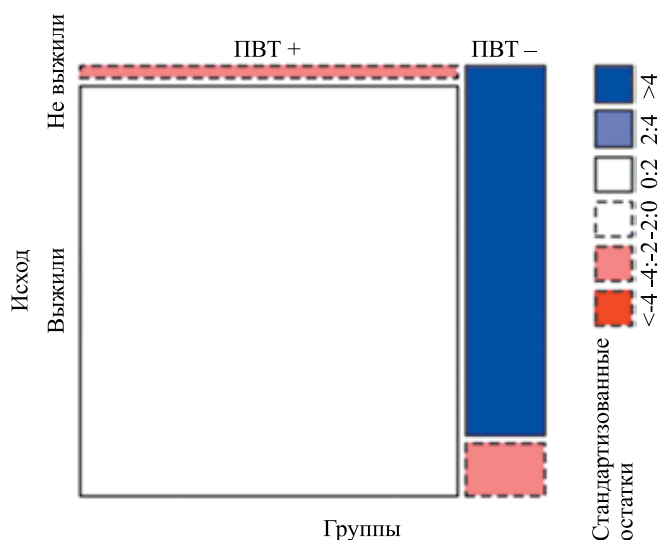


Рис. 2. Взаимосвязь проведения ПБТ в листе ожидания с наличием и отсутствием летального исхода. Данное графическое изображение таблиц сопряженности (выполнено в программе R) позволяет оценить вклад разных совокупностей в формирование показателя взаимосвязи. Размеры прямоугольников отвечают за пропорции наблюдений, а цвет – за значение стандартизованного остатка, который отображает статистическую значимость отклонения показателя от ожидаемого значения. Показатель стандартизованного остатка более 1,96 свидетельствует о наличии статистически значимой положительной связи между показателями, а значения менее $-1,96$ – отрицательной

Fig. 2. Impact of AVT in the waiting list with and without fatal outcomes. This graphical representation of contingency tables (made in the R program) allows to evaluate the contribution of different factor combinations to the formation of the relationship indicator. The sizes of the rectangles show the proportions of observations, while the color is for the value of the standardized residual, which reflects the statistical significance of the deviation of the indicator from the expected value. A standardized residual of more than 1.96 indicates a statistically significant positive relationship between the indicators, while values less than -1.96 indicate a negative relationship

в одном случае наблюдалось прогрессирование заболевания с Δ MELD-Na $+6$, во втором случае состояние больного было стабильно. Определена статистически значимая связь снижения MELD-Na с наличием УВО и возрастом, в то время как не выявлено влияния пола, наличия ГЦК и исходного уровня MELD-Na на динамику функционального статуса печени (табл. 2).

Несмотря на то что разность времени до исхода в двух группах была статистически не значима, коэффициент летального исхода в группе пациентов, не получавших ПБТ (24 случая на 100 человеко-лет) был существенно выше данного показателя для больных с ПБТ (7 случаев на 100 человеко-лет). Таким образом, появление ПППД оказало существенное положительное влияние на эффективность трансплантационного центра.

При сравнении частоты летального исхода в зависимости от проведения ПБТ были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). При отсутствии ПБТ шансы погибнуть в листе ожидания увеличивались у больных в 66,5 раза (95% ДИ: 7,99–554). Между сопоставляемыми признаками отмечалась сильная связь ($V = 0,728$). На рис. 2 представлена взаимосвязь проведения противовирусного лечения ПППД в листе ожидания с наличием и отсутствием летального исхода. В нашем исследовании выявлена сильная положительная связь летального исхода с отсутствием ПБТ у пациентов в листе ожидания ($st.res = 4,1$, $p < 0,05$) и сильная отрицательная связь с благоприятным результатом ($st.res = -1,97$, $p < 0,05$). При проведении ПБТ выявлена сильная отрицательная связь с наступлением летального исхода ($st.res = 1,97$, $p < 0,05$). Таким образом, при отсутствии противовирусной терапии пациент имеет больше вероятности погибнуть, чем выжить.

Анализ вероятности летального исхода методом Каплана–Майера с помощью логарифмического ран-

гового критерия (рис. 3) также продемонстрировал статистически значимые различия выживаемости между группами ($p < 0,001$). Более того, в группе пациентов, получивших противовирусную терапию, мы наблюдаем длительный период «плато» по выживаемости пациентов через 7 месяцев после включения в лист ожидания, что может быть проявлением стойкой стабилизации функции печени у пациентов, имевших успешные результаты ПБТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря успешной терапии у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени мы видим преимущества проведения ПБТ в отношении дальнейшего прогноза и снижения потребности в трансплантации печени. Согласно опубликованным данным, успешное лечение ХГС в краткосрочной перспективе улучшало функцию печени у 60% пациентов, что сопровождалось уменьшением баллов по шкале MELD, в то время как у 17% не было изменений, а у 23%, напротив, зарегистрирован рост баллов по шкале MELD [11]. Описанные результаты очень близки данным, полученным в ходе нашего исследования: 51,4; 22,9 и 25,7% соответственно. Снижение показателя MELD после эффективной ПБТ при декомпенсированном циррозе в крупных исследованиях варьирует со средним значением -2 балла, при этом у небольшой части пациентов показатель MELD продолжал ухудшаться при медиане $+1$ балл [12]. В нашей выборке эти изменения были более выраженными: медиана снижения индекса MELD-Na -4 балла и медиана прироста MELD-Na $+3$. Некоторое отличие результатов может быть обусловлено применением более точного индекса MELD-Na.

Отмечено, что 15 пациентов (42%) с декомпенсированным циррозом печени были исключены из листа ожидания трансплантации печени в связи со стойким клиническим улучшением после достижения УВО. У исключенных пациентов наблюдалась либо полная регрессия, либо улучшение стадии печеночной декомпенсации. На момент написания статьи медиана времени наблюдения после делистинга составила 36 месяцев. Согласно исследованию Европейской ассоциации печени и кишечника (ELITA), делистинг после эффективной ПБТ был выполнен для 20,4% больных и 33% были инактивированы в листе ожидания [13]. Данные результаты дают основания для оптимизма в отношении снижения потребности в трансплантации печени практически у трети пациентов в этой большой популяции.

Улучшение функции печени и качества жизни может быть достигнуто после успешной терапии, но не у всех пациентов. Предикторы улучшения или невозможности компенсации были определены ранее, но в настоящее время они недостаточно надежны,

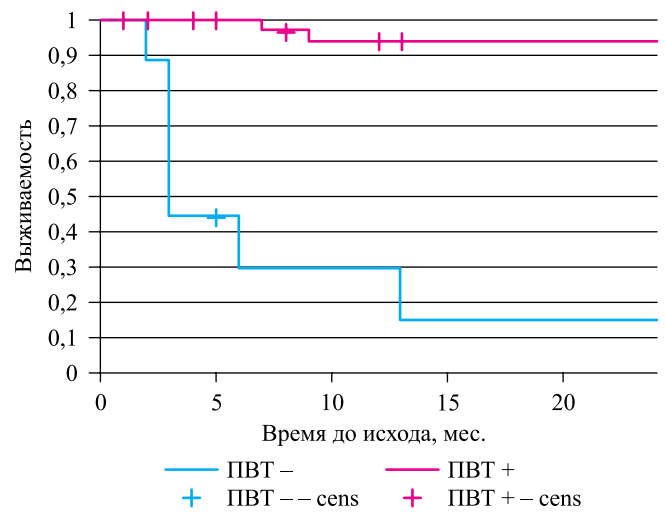


Рис. 3. Анализ выживаемости в листе ожидания методом Каплана–Майера. Цензурируемыми были случаи выбывания из листа ожидания в связи с трансплантацией

Fig. 3. Kaplan-Meier waitlist survival analysis. Censored were cases of being dropped from the waiting list due to liver transplantation

ны, чтобы повсеместно применять их в клинической практике. Согласно анализу данных Научного регистра реципиентов печени США, был предложен следующий алгоритм лечения ХГС у кандидатов для трансплантации печени: для пациентов с уровнем MELD <20 баллов проведение ПБТ ПППД с целью возможного делистинга и профилактики реинфекции в посттрансплантационном периоде, при MELD от 20 до 27 баллов и уровнем СКФ >30 мл/мин/1,73 м² решение вопроса о ПБТ должно быть индивидуальным в зависимости от доступности ОТП и сопутствующих состояний, в случае MELD >27 и/или СКФ <30 мл/мин/1,73 м² проведение ПБТ стоит отложить до посттрансплантационного периода [14]. В нашем центре не было выявлено четкой взаимосвязи между исходным уровнем MELD и вероятностью делистинга. Это обусловлено в первую очередь тем, что наша выборка представлена в большинстве случаев пациентами с MELD <20 баллов, и лишь у шести MELD был больше 20 баллов, при этом не превышал 25 баллов. Также не было выявлено значимых отклонений СКФ на момент включения в лист ожидания ОТП и начала ПБТ. Однако из 4 пациентов с уровнем MELD 20–25, получивших ПБТ, у 2 (50%) наблюдалось стойкое клиническое улучшение, что позволило исключить этих пациентов из листа ожидания. Кроме того, рекомендации о первоочередном проведении трансплантации печени пациенту с высоким MELD с последующей ПБТ справедливы для стран с национальной системой распределения органов по MELD, где срок ожидания может быть сокращен до часов и дней в случае клинической не-

обходимости. Учитывая дефицит донорских органов в нашей стране, использование такого ресурса, как ПВТ, может снизить риски смерти в листе ожидания и для этой сложной категории пациентов. В этой связи мы также полагаем, что назначение ПВТ ПППД не может ограничиваться рекомендуемым барьером до 20 баллов по шкале MELD и должно рассматриваться индивидуально.

При изучении влияния ПППД на исходы у пациентов с ГЦК мы не наблюдали какого-либо значимого ухудшения среди этой группы пациентов. Также и данные последних метаанализов сообщают, что высокий уровень прогрессии ГЦК был связан с преимущественным применением ПППД у лиц пожилого возраста с сопутствующей патологией и/или значимыми осложнениями цирроза печени [15–17]. Что дает основания утверждать, что наличие ГЦК не является определяющим условием неназначения ПППД. Решение вопроса должно быть комплексным с оценкой распространенности опухолевого процесса, функционального состояния печени и дальнейшего прогноза.

Поскольку в нашем центре не наблюдалось достаточного числа пациентов с реинфицированием трансплантата, мы не можем сделать выводы о результатах ПВТ ХГС в посттрансплантационном периоде. Согласно опубликованным данным результатов клинической практики, частота УВО у пациентов на фоне ПВТ ПППД варьирует от 93% до 100%. При этом ПВТ ПППД характеризуется хорошим профилем безопасности, лишь в одном исследовании сообщается о развитии отторжения трансплантированной печени легкой степени в 2,7% случаев ($n = 1$), которое удалось купировать проведением пульс-терапии высокими дозами ГКС с положительным клиническим эффектом, без дальнейших функциональных нарушений работы трансплантата [18–20]. Однако рецидив HCV-инфекции после трансплантации печени ассоциирован с риском развития дисфункции трансплантата. Существуют данные о том, что отсутствие эффективной ПВТ в посттрансплантационном периоде приводит к циррозу печени примерно у трети пациентов в течение 5 лет после ОТП [21]. В нашем центре у всех пациентов, получивших ПВТ до трансплантации печени, не наблюдалось рецидива вирусного гепатита С в трансплантате, что может стать дополнительным фактором, позволяющим улучшить отдаленные результаты трансплантации печени.

Следует учесть, что большинство пациентов с декомпенсированным циррозом печени могут иметь ограничения в проведении ОТП, обусловленные проблемой доступности донорских органов или наличием относительных противопоказаний для ОТП. Таким образом, эти пациенты должны быть рассмотрены для лечения ХГС с надеждой, что успешная

терапия ПППД в разной степени может иметь свои преимущества. В нашем центре показатель летального исхода снизился практически в 3,5 раза, согласно расчету числа случаев на 100 человеко-лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За несколько лет с момента появления первых схем безинтерфероновой ПВТ десятки пациентов в нашем центре смогли получить лечение. Мы наблюдаем существенное преимущество безопасных и эффективных методов лечения для кандидатов на ОТП, которые сталкиваются с непосредственными рисками осложнений в условиях персистенции инфекции. Большинство современных научных исследований направлено на выявление предикторов, способных прогнозировать регресс заболевания после ПВТ ПППД. Однако положительные эффекты терапии, выражающиеся снижением активности воспалительного процесса, замедлением прогрессирования заболевания и профилактикой реинфекции трансплантата, не менее актуальны в условиях нехватки донорских ресурсов. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что для всех пациентов в листе ожидания с HCV-инфекцией предпочтительным является проведение ПВТ ПППД в предоперационном периоде в случае отсутствия противопоказаний для назначения лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Epub 2016 Dec 7. doi: 10.1038/nrgastro.2016.176.
2. Ресурс в сети Internet: AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/>. Accessed February 13, 2017.
3. Aronson A. Timing Is Everything: Managing Hepatitis C Virus in Liver Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017 May; 101 (5): 898–899. doi: 10.1097/TP.0000000000001703.
4. Verna EC. The dynamic landscape of liver transplant in the era of effective hepatitis C virus therapy. *Hepatology*. 2017; 65 (3): 763–766.
5. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30; 67 (10): 1477–1492. doi: 10.1093/cid/ciy585.
6. Yang JD, Aql BA, Pungpapong S et al. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016; 65: 859–860.

7. Reig M, Mariño Z, Perelló C et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016; 65: 719–726.
8. Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A et al. Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver Int*. 2017; 37: 317–327.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
10. Песчпс в сети Internet: Scientific registry of transplant recipients: [www.srtr.org]. URL: <https://www.srtr.org/faqs/for-transplant-center-professionals/#ptyearsformula>.
11. Perricone G, Duvoux C, Berengue M, Cortesi PA et al. Delisting HCV-infected Liver Transplant Candidates Who Improved After Viral Eradication: Outcome 2 Years After Delisting. *Liver Int*. 2018 Dec; 38 (12): 2170–2177. doi: 10.1111/liv.13878.
12. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Treat chronic hepatitis C virus infection in decompensated cirrhosis – pre- or post-liver transplantation? the ironic conundrum in the era of effective and well-tolerated therapy. *J Viral Hepat*. 2016; 23: 408–418.
13. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M et al. Delisting of Liver Transplant Candidates With Chronic Hepatitis C After Viral Eradication: A European Study. *J Hepatol*. 2016 Sep; 65 (3): 524–531. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.010.
14. Verna EC. The dynamic landscape of liver transplant in the era of effective hepatitis C virus therapy. *J Hepatology*. 2017; 65 (3): 763–766. <https://doi.org/10.1002/hep.29054>.
15. Waziry R, Hajarizadeh B., Grebely J. et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017 Dec; 67 (6): 1204–1212. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.025.
16. Rutledge SM, Zheng H, Li DK, Chung RT. No evidence for higher rates of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral treatment: a meta-analysis. *Hepatology Res*. 2019; 5: 31. doi: 10.20517/2394-5079.2019.19.
17. Piñero F, Boin I, Chagas A, Quiñonez E. Direct-Acting Antivirals and Hepatocellular Carcinoma: No Evidence of Higher Wait-List Progression or Posttransplant Recurrence. *Liver Transpl*. 2020 May; 26 (5): 640–650. doi: 10.1002/lt.25744.
18. Maluf DG, Archer KJ, Villamil F, Stravitz RT, Mas V. Hepatitis C Virus Recurrence After Liver Transplantation: Biomarkers of Disease and Fibrosis Progression. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug; 4 (4): 445–458. doi: 10.1586/egh.10.39.
19. Цирульникова ОМ, Умрик ДВ, Милосердов ИА, Егорова ЕТ, Латыпов РА. Эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита С 1-го генотипа после трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (4): 61–68. Tsiroulnikova OM, Umrik DV, Miloserdov IA, Egorova ET, Latypov RA. The efficacy and safety of antiviral drugs of direct action in liver recipients with recurrence of chronic hepatitis C genotype 1 after transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (4): 61–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-61-68>.
20. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016. 631: 493–505.
21. Wu SH, Loong CC, Chu CJ, Su CW, Lin CC, Hsia CY et al. Highly effective treatment response and well tolerability by all oral direct acting antivirals for chronic hepatitis C patients post organ transplantation. *J Chin Med*. 2020; 83/1: 18–24.

Статья поступила в редакцию 22.06.2020 г.
The article was submitted to the journal on 22.06.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-24-29

ПРЕИМУЩЕСТВА VAC-ТЕРАПИИ ПЕРЕД СТАНДАРТНЫМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ И ДЛИТЕЛЬНО НЕ ЗАЖИВАЮЩИХ РАН ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

А.В. Шабунин^{1, 2}, И.П. Парфенов¹, П.А. Дроздов², О.Д. Подкосов², О.В. Паклина², И.В. Нестеренко², Д.А. Макеев²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность применения VAC-терапии в сравнении со стандартными методами для лечения инфицированных и длительно не заживающих ран после трансплантации почки. **Материалы и методы.** С июня 2018-го по ноябрь 2019 года в отделении трансплантации ГКБ им. С.П. Боткина выполнено 75 пересадок почки от посмертного донора. Мужчин было 47 (62,6%), женщин – 28 (37,4%). Использовалась стандартная техника оперативного вмешательства. Иммуносупрессивная терапия проводилась по трехкомпонентной схеме с индукцией моноклональными анти-CD-25-антителами (базиликсимаб) интраоперационно и на 4-е сутки. Всем больным проводилась антибактериальная терапия защищенными цефалоспоридами III поколения на протяжении 7 дней после операции. Послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien–Dindo. Для лечения инфицированных и длительно не заживающих ран использовались стандартные методы, включающие ежедневные перевязки с использованием современных перевязочных материалов (I группа) и VAC-терапия (II группа). **Результаты.** В послеоперационном периоде 30-дневной летальности не зафиксировано. Послеоперационные осложнения зафиксированы у 11 пациентов (14,6%), из них у 7 больных наблюдались осложнения со стороны послеоперационной раны. В I группу вошли 3 больных (1 с инфицированной *Klebsiella pneumonia* раной и 2 с длительно не заживающими ранами при отсутствии роста микрофлоры), во II группу – 4 больных (3 с инфицированными ранами (*Escherichia coli* – 1, *Klebsiella pneumonia* – 2) и 1 с длительно не заживающей раной). Критериями, при достижении которых рана могла быть ушита в обеих группах больных, считали полное очищение раны, отсутствие бактериального роста по данным микробиологического исследования и созревание грануляций по данным гистологического исследования. Средний срок между началом лечения и наложением вторичных швов в первой группе больных составил $33,11 \pm 5,43$ (28–37) дня, во второй группе $15,01 \pm 3,15$ (13–17) дня. **Заключение.** Использование VAC-терапии у больных с раневыми осложнениями после трансплантации почки по сравнению со стандартными методами лечения позволяет добиться быстрого очищения раны, купирования острых воспалительных явлений и ускорения созревания зрелой грануляционной ткани, улучшая тем самым результаты лечения данной категории больных.

Ключевые слова: трансплантация почки, раневая инфекция, VAC-терапия.

Для корреспонденции: Дроздов Павел Алексеевич. Адрес: 117148, Москва, ул. Брусилова, д. 15, кв. 8. Тел. (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Corresponding author: Pavel Drozdov. Address: 15/8, Brusilova str., Moscow, 117148, Russian Federation. Phone: (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

BENEFITS OF VACUUM-ASSISTED CLOSURE THERAPY OVER STANDARD TREATMENTS FOR INFECTED AND CHRONIC NON-HEALING WOUNDS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

A.V. Shabunin^{1, 2}, I.P. Parfenov¹, P.A. Drozdov², O.D. Podkosov¹, O.V. Paklina¹,
I.V. Nesterenko², D.A. Makeev²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

² Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the effectiveness of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in comparison with standard treatments for infected and chronic non-healing wounds after kidney transplantation. **Materials and methods.** From June 2018 to November 2019, 75 kidney transplants from deceased donors were performed at the Transplantation Ward of Botkin City Clinical Hospital. There were 47 men (62.6%) and 28 women (37.4%). Standard surgical technique was used. Immunosuppressive therapy was carried out according to a three-component scheme with anti-CD25 monoclonal antibody induction (basiliximab) intraoperatively and on day 4. All patients received antibiotic therapy with protected third-generation cephalosporins for 7 days after surgery. Postoperative complications were evaluated according to the Clavien–Dindo classification. Standard methods, including daily dressings using modern dressing materials (group I) and VAC therapy (group II) were used for treating infected and chronic non-healing wounds. **Results.** 30-day mortality in the postoperative period was zero. Postoperative complications were recorded in 11 patients (14.6%), of which 7 had postoperative wound complications. Group I included 3 patients (1 with a *Klebsiella pneumonia*-infected wound and 2 with chronic non-healing wounds and no microflora growth). Group 2 had 4 patients (3 with infected wounds (*Escherichia coli* – 1, *Klebsiella pneumonia* – 2) and 1 with chronic non-healing wound). Complete cleansing of wound, absence of bacterial growth according to the microbiological examination, and maturation of granulations according to histological examination were considered as the criteria upon which a wound could be sutured in both groups of patients. The average time between the start of treatment and secondary suturing in group 1 patients was 33.11 ± 5.43 (28–37) and 15.01 ± 3.15 (13–17) days in group 1 and group 2 respectively. **Conclusion.** VAC therapy in patients with wound complications resulting from kidney transplantation, in comparison with standard treatment, can achieve rapid wound cleansing, acute inflammation relief and accelerated maturation of mature granulation tissue, thereby improving treatment outcomes in this category of patients.

Keywords: kidney transplantation, wound infection, VAC therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи – наиболее частое осложнение в медицине [1]. Инфекция послеоперационной раны – наиболее частый вид инфекционных осложнений у хирургических больных [2]. Развитие данного осложнения увеличивает расходы на оказание медицинской помощи, а также повышает послеоперационную летальность [3].

В Российской Федерации в 2018 году выполнена 1361 операция по трансплантации почки, что составило 62% от всех органых трансплантаций [4]. Частота инфекции послеоперационной раны после трансплантации почки составляет 10–15% [5, 6]. Среди факторов риска развития данного осложнения выделяют факторы, связанные с реципиентом: возраст, ожирение, сахарный диабет, курение и недостаточное питание; хирургические факторы: хирургическая техника, метод закрытия раны; и специфические для данного оперативного вмешательства факторы, та-

кие как: иммуносупрессивная терапия, отсроченная функция трансплантата, необходимость в диализе после операции [7].

Терапия инфицированных ран после трансплантации почки вызывает значительные трудности, что связано с необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии, которая, с одной стороны, затрудняет консервативное лечение инфекции, а с другой – снижает репаративные процессы в ране [8]. Все это приводит к тому, что лечение таких осложнений нередко занимает более 5 недель [9].

Одним из современных методов лечения инфицированных ран в хирургии является методика применения отрицательного давления (VAC-терапия), использование которой ассоциируется с коротким сроком заживления ран [10]. Опыт применения данной методики у больных, перенесших трансплантацию почки, крайне ограничен [11], что требует дальнейших исследований эффективности VAC-терапии у данной категории больных.

Таблица 1

Характеристика посмертных доноров почечных трансплантатов**Characteristics of deceased kidney donors**

Средний возраст, лет	46,41 ± 10,05 (22–65)
Прессорная поддержка:	
– да	71
– нет	4
Средний ИМТ	27,12 ± 4,81 (20–43)
Время нахождения в стационаре, ч	64,25 ± 63,52 (13–480)
Средний креатинин донора, мкмоль/л	93,46 ± 27,47 (41–180)

Таблица 2

Характеристика оперативных вмешательств трансплантации трупной почки**Characteristics of surgical interventions for cadaveric kidney transplantation**

Среднее время холодовой ишемии, мин	594,58 ± 193,95 (133–1180)
Средняя кровопотеря, мл	104,32 ± 51,12 (30–300)
Средний к/д в ОРИТ	1,56 ± 0,85 (0–4)
Средний общий к/д	16,57 ± 13,23 (8–101)
Функция трансплантата:	
– немедленная	53
– отсроченная	22
Послеоперационные осложнения, абс/(%)	11 (14,6)
Послеоперационная летальность	0



Рис. 1. Инфицированная послеоперационная рана после трансплантации почки (18-е сутки после трансплантации)

Fig. 1. Infected postoperative wound after kidney transplantation (18 days after transplantation)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июня 2018-го по ноябрь 2019 года в отделении трансплантации ГКБ им. С.П. Боткина выполнено 75 пересадок почки от посмертного донора. Мужчин было 47 (62,6%), женщин – 28 (37,4%). Средний возраст составил 46,01 ± 11,33 (20–70 лет). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 26,09 ± 4,47 (17–36). Характеристика доноров представлена в табл. 1.

Использовалась стандартная техника оперативного вмешательства. Уретральный и центральный венозный катетер удалялись на 7-е сутки после трансплантации. Всем больным проводилась антибактериальная терапия защищенными цефалоспори́нами III поколения на протяжении 7 дней после операции. Применялась следующая схема иммуносупрессивной терапии: анти-CD25 моноклональные антитела (базиликсимаб), интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки, такролимус с достижением целевой концентрации 8–10 нг/мл, микофеноловая кислота в дозе 1000 мг 2 раза в день и преднизолон в дозе 30 мг в сутки. Удаление мочеточникового стента выполнялось в операционной в асептических условиях на 14-й или 21-й день. Послеоперационные швы снимались на 21-е сутки. Послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien–Dindo. Отсроченная функция почечного трансплантата определялась как необходимость в проведении диализа в первые 5 суток после операции. Длительно не заживающая послеоперационная рана определялась как расхождение краев раны после снятия швов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика проведенных оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

В раннем послеоперационном периоде 30-дневной летальности не зафиксировано. Послеоперационные осложнения зафиксированы у 11 пациентов (14,6%), из них у 7 больных наблюдались осложнения со стороны послеоперационной раны: нагноение – 4 больных (5,3%), длительно не заживающая рана – 3 больных (4%), лимфоцеле – 3 больных (4%), уросепсис – 1 больной (1,3%). По классификации Clavien–Dindo: II класс – 3 осложнения (4%), IIIA – 1 осложнение (1,3%), IIIB – 6 осложнений (8%), IVa – 1 осложнение (1,3%). Нагноение послеоперационной раны зафиксировано в сроки от 28 до 42 дней после операции. У 3 больных (1 пациент с инфицированной раной – *Klebsiella pneumonia* при микробиологическом исследовании (рис. 1) и 2 больных с длительно не заживающими ранами – отсутствие роста при микробиологическом исследовании) применялись стандартные методы лечения, включающие ежедневные перевязки с использованием современных перевязочных материалов для создания влажной среды, назначение антибактериальной терапии в соответствии с антибиотикограммой, редукция иммуносупрессивной терапии.

После полного очищения раны, отсутствия бактериального роста, что подтверждалось результатами микробиологического исследования, созревания грануляций, что подтверждалось данными гистологического исследования краев раны, принималось решение о зашивании раны (рис. 2). Описанные выше пациенты составили I группу исследования.

Во вторую группу вошли 4 больных – 3 пациента с инфицированными ранами (*Escherichia coli* – 1 больной, *Klebsiella pneumonia* – 2 больных; рис. 3) и 1 больной с длительно не заживающей раной.

Тактика лечения данной группы больных заключалась в установке VAC-системы с постоянным давлением 90 мм рт. ст. (рис. 4).

Перевязки проводились каждую неделю. При отсутствии синдрома системной воспалительной реакции антибактериальная терапия не назначалась, проводилась редукция иммуносупрессивной терапии. Критерии зашивания раны были схожи с первой группой (рис. 5).

Важным объективным критерием для определения времени ушивания раны считаем гистологическое исследование краев раны с определением созревания грануляционной ткани. Во время первичного и последующих оперативных вмешательств выполнялся забор из поверхностного и глубокого краев раны с динамическим наблюдением за репаративным процессом (рис. 6).



Рис. 2. Результат лечения инфицированной раны. Наложение вторичных швов (31-е сутки лечения)

Fig. 2. Outcome of infected wound treatment. Secondary sutures (31 days of treatment)



Рис. 3. Инфицированная послеоперационная рана после трансплантации почки (14-е сутки после операции)

Fig. 3. Infected postoperative wound after kidney transplantation (14 days after surgery)



Рис. 4. Этап наложения VAC-системы на инфицированную послеоперационную рану

Fig. 4. Application of VAC system to an infected postoperative wound



Рис. 5. Полное очищение послеоперационной раны после применения VAC-терапии (13-е сутки после лечения)

Fig. 5. Complete cleansing of the postoperative wound after VAC therapy (13 days after treatment)

Во время первичных оперативных вмешательств по поводу инфицированных послеоперационных ран края раны представляли собой картину гангренезоподобного острого воспаления с наложением струпа на поверхности раны. Воспалительная инфильтрация представлена в нижних слоях с наличием многочисленных сегментоядерных гранулоцитов. Стенки сосудов паретически расширены с некрозом мышечного слоя (рис. 7).

На 5–7-е сутки после применения VAC-терапии отмечалось формирование молодой грануляционной ткани на поверхности раны с лимфоидной инфильтрацией по межжировым соединительно-тканым прослойкам. Воспалительные инфильтраты представлены преимущественно мононуклеарами. В «молодой» грануляционной ткани просматриваются миофибробласты, капилляры синусоидного типа,

окруженные нежной межклеточной субстанцией с метакромазией (рис. 8).

На поздних сроках формировалась зрелая грануляционная ткань с более толстыми сосудами, коллагеновым фиброзом. Отмечалась зональность созревания в виде грубых сосочков на поверхности раны. Воспалительная инфильтрация скудная, просматриваются единичные зрелые лимфоциты (рис. 9).

Средний срок между началом лечения и наложением вторичных швов в первой группе больных составил $33,11 \pm 5,43$ (28–37) дня, во второй группе – $15,01 \pm 3,15$ (13–17) дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

По опыту Боткинской больницы, раневые осложнения – наиболее частый вид осложнений после трансплантации почки и составляет 9,3%. Разви-

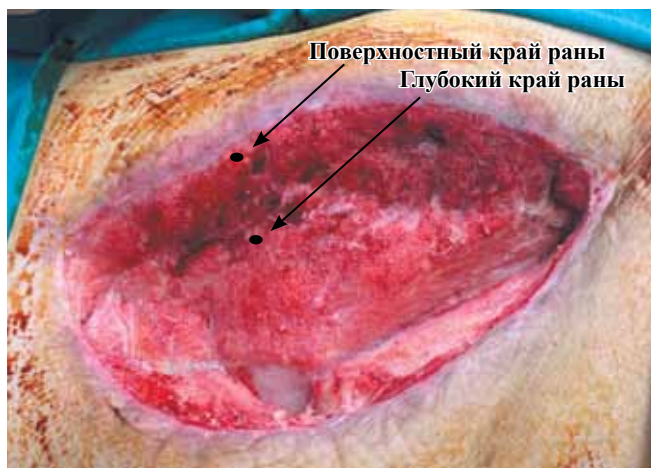


Рис. 6. Внешний вид раны. Отмечены места взятия материала для гистологического исследования

Fig. 6. External view of the wound. Locations from where material was taken for histological examination are marked

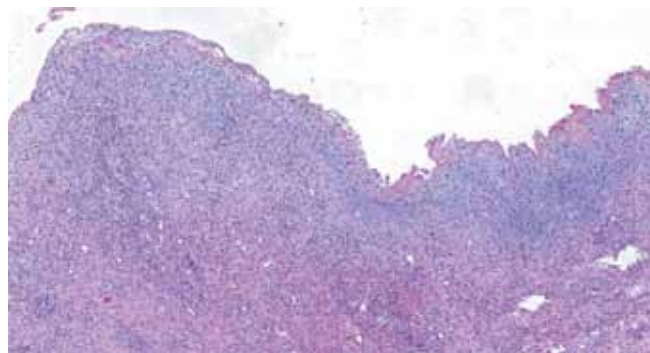


Рис. 7. Мышечные волокна не просматриваются, струп представлен воспалительным валом в виде гомонизированной бесструктурной массы. Грануляционная ткань не сформирована. Гематоксилин и эозин

Fig. 7. Muscle fibers are not visible, the scab is represented by an inflammatory shaft in the form of a homonized structureless mass. No granulation tissue was formed. H&E stain

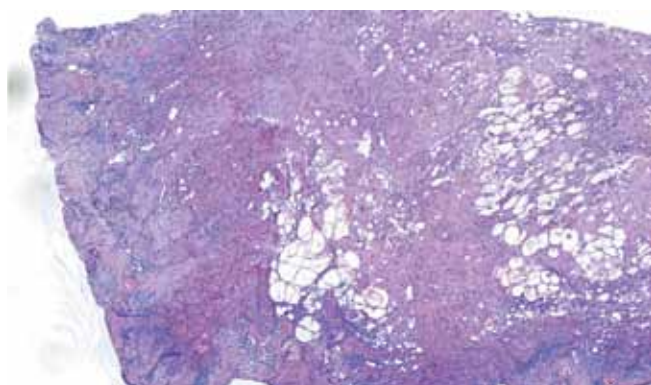


Рис. 8. Вокруг «островков» жировой ткани просматриваются поля молодых грануляций

Fig. 8. Fields of young granulations can be seen around the adipose tissue «islets»

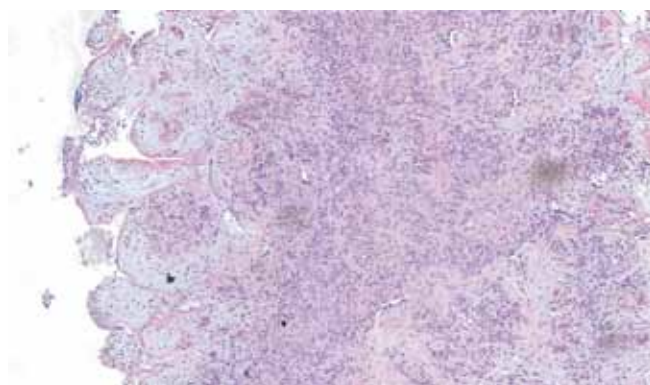


Рис. 9. Зрелая грануляционная ткань. Воспаление отсутствует. Формирование грубых сосочковых структур на поверхности раны

Fig. 9. Mature granulation tissue. No inflammation. Formation of rough papillary structures on the wound surface

тие данного вида осложнения в среднем на $31,67 \pm 5,43$ дня увеличивает длительность нахождения больного в стационаре, что ведет за собой увеличение расходов на лечение. Необходимость длительной антибактериальной терапии ввиду наличия открытой раневой поверхности также несет в себе потенциальные угрозы осложнений, самым частым из которых является развитие псевдомембранозного колита. Все это обуславливает необходимость внедрения в клиническую трансплантологию современных методов лечения раневого процесса.

Использование VAC-системы у больных с раневыми осложнениями после трансплантации почки по сравнению со стандартными ежедневными перевязками позволило в достоверно ранние сроки ($15,01 \pm 3,15$ vs $33,11 \pm 5,43$, $p < 0,05$) добиться очищения раны, созревания грануляционной раны, что подтверждено при гистологическом исследовании. Другими важными преимуществами VAC-терапии являются возможность ранней деэскалации антибактериальной терапии, а также удобство для пациентов по сравнению с ежедневными перевязками.

Противопоказаниями для использования методики считаем непосредственное прилежание ко дну раны сосудистых анастомозов или неочищенного анастомоза, активную диффузную кровоточивость тканей.

На основании полученных данных нами разработан собственный протокол использования VAC-терапии у больных с раневыми осложнениями после трансплантации почки: во время первого вмешательства выполняется посев раневого отделяемого, дебридмент раны с удалением нежизнеспособных тканей, установка VAC-системы с постоянным давлением 100 мм рт. ст. При отсутствии интоксикационного синдрома смена повязки производится каждые 7 суток. При повторных перевязках обязательно осуществляется забор краев раны на микробиологическое и гистологическое исследование. Критериями для наложения вторичных швов считаем: отсутствие бактериального роста в ране, отсутствие явления синдрома системной воспалительной реакции, наличие зрелой грануляционной ткани в поверхностном и глубоком крае раны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование VAC-терапии у больных с раневыми осложнениями после трансплантации почки по сравнению со стандартными методами лечения позволяет добиться быстрого очищения раны, купирования острых воспалительных явлений и ускорения созревания зрелой грануляционной ткани, улучшая тем самым результаты лечения данной категории больных.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122 (2): 160–166.
2. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (Suppl 1): S51–61.
3. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20 (11): 725–730.
4. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019; 21 (3): 7–32. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018. 11th report of National Register. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2019; 21 (3): 7–32. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-7-32>.
5. Barba J, Algarra R, Romero L, Tienza A, Velis JM, Robles JE et al. Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation. *Scandinavian journal of urology.* 2013; 47 (1): 63–71.
6. Fockens MM, Alberts VP, Bemelman FJ, van der Pant KA, Idu MM. Wound morbidity after kidney transplant. *Prog Transplant.* 2015; 25 (1): 45–48.
7. Lau NS, Ahmadi N, Verran D. Abdominal wall complications following renal transplantation in adult recipients – factors associated with interventional management in one unit. *BMC surgery.* 2019; 19 (1): 10.
8. Van Dorp WT, van Es LA, Thompson J, van der Woude FJ. The effects of a maintenance immunosuppressive protocol after renal transplantation on infectious complications, comparing cyclosporine/prednisone, cyclosporine/azathioprine/prednisone, and conversion. *Transplantation.* 1991; 51 (1): 193–197.
9. Røine E, Bjørk I, Øyen O. Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42 (7): 2542–2546.
10. Cirocchi R, Birindelli A, Biffl WL, Mutaftchiyski V, Popivanov G, Chiara O, Di Saverio S. What is the effectiveness of the negative pressure wound therapy (NPWT) in patients treated with open abdomen technique? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2016; 81 (3): 575–584.
11. Shrestha BM. Systematic review of the negative pressure wound therapy in kidney transplant recipients. *World J Transplant.* 2016; 6 (4): 767.

Статья поступила в редакцию 21.01.2021 г.
The article was submitted to the journal on 21.01.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-30-37

ИМПЛАНТАЦИЯ МОДУЛЯТОРА СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, РЕЗУЛЬТАТЫ 6-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ СТА ПАЦИЕНТОВ

Т.М. Ускач^{1, 2}, О.В. Сапельников¹, А.А. Сафиуллина¹, И.Р. Гришин¹, В.А. Аманатова¹, Р.С. Акчурин¹, С.Н. Терещенко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: изучить влияние модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП). **Материалы и методы.** В группе из 100 пациентов с ХСН и ФП до имплантации устройства МСС и через 6 месяцев наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня про-натрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP), анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ). Все пациенты до операции получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН. **Результаты.** Полученные результаты демонстрируют положительное влияние применения МСС у пациентов с ХСН и ФП на обратное ремоделирование ЛЖ, функциональный класс ХСН, а также уровни про-натрийуретического N-концевого пептида (NT-pro-BNP) независимо от формы ФП. **Заключение.** Применение МСС может являться перспективным методом лечения в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН и ФП.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, модуляция сердечной сократимости, фракция выброса левого желудочка, качество жизни.

IMPLANTATION OF A CARDIAC CONTRACTILITY MODULATOR IN CHRONIC HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION: RESULTS OF A 6-MONTH FOLLOW-UP OF ONE HUNDRED PATIENTS

Т.М. Ускач^{1, 2}, О.В. Сапельников¹, А.А. Сафиуллина¹, И.Р. Гришин¹, В.А. Аманатова¹, Р.С. Акчурин¹, С.Н. Терещенко^{1, 2}

¹ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Aim: to study the effect of cardiac contractility modulation (CCM) in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF). **Materials and methods.** In a group of 100 patients with CHF and AF, the following studies were performed before implantation of the CCM and after 6 months of follow-up: 12-channel ECG, transthoracic Echocardiography, 6-minute walk test, determination of the level of pro-natriuretic N-terminal peptide (NT-proBNP), and a questionnaire based on the Minnesota quality of life questionnaire for patients with CHF (MHFLQ). All patients received long-term optimal medication therapy for CHF before surgery.

Для корреспонденции: Сафиуллина Альфия Ахатовна. Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а. Тел. (495) 414-66-69. E-mail: a_safiullina@mail.ru

Corresponding author: Alfiya Safiullina. Address: 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation. Phone: (495) 414-66-69. E-mail: a_safiullina@mail.ru

Results. The results show a positive effect of the use of MCC in patients with CHF and AF on reverse LV remodeling, functional class of CHF, and levels of NT-pro-BNP regardless of the form of AF. **Conclusion.** The use of MCC may be a promising treatment method in addition to optimal medication therapy in patients with CHF and AF.

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, modulation of heart contractility, left ventricular ejection fraction, quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые часто осложняют течение друг друга и оказывают значительное влияние на прогноз в обоих случаях. ФП – наиболее частая аритмия, которая встречается при СН, со средней распространенностью от 30 до 50% [1–5]. Имея общие факторы риска, ФП и СН нередко сосуществуют или могут ускорять / обострять течение друг друга, что приводит к значительному увеличению смертности, которая при сочетании заболеваний выше, чем при любом состоянии в отдельности [6, 7]. Согласно крупному регистру ASCALM, где было проанализировано 929 552 пациента, 31 695 (3,4%) имели ФП без СН, 20 768 (2,2%) – СН при синусовом ритме и 10 992 (1,2%) – СН при ФП [7]. Пациенты с СН при ФП имели наибольшую смертность от всех причин (70,8%), за ними следовали пациенты с СН при синусовом ритме (64,1%), и у пациентов только с ФП смертность была меньше и составила 45,1% ($p < 0,0001$). Пациенты, у которых развились впервые возникшие ФП, СН или и то, и другое, имели значительно более высокую смертность (58,5; 70,7 и 74,8% соответственно) по сравнению с теми, у кого уже эти заболевания существовали длительно (48,5; 63,7 и 67,2% соответственно, $p < 0,0001$).

Несмотря на значительное количество исследований, направленных на изучение СН и ФП, до сих пор остается неясным, какие подходы лечения способны повлиять на прогноз и отсрочить развитие конечной стадии ХСН в этой группе пациентов [8]. Пациенты с ХСН и ФП при прогрессировании заболевания являются потенциальными реципиентами для трансплантации сердца. В настоящее время в лечении пациентов с ФП и СН существует несколько терапевтических подходов. Это фармакологические тактики контроля частоты и ритма для ФП, возрастающее значение катетерной абляции, а также оптимизации сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), и конечно, оптимизация терапии ХСН у данной группы пациентов. Фармакологический контроль ритма у пациентов с ФП и СН не привел к улучшению тяжелых исходов, таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Исследования по применению катетерной абляции ФП демонстрируют улучшение симптомов, переносимости физической нагрузки, качества жизни и повышение

фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с ФП с СН [10], а также снижение смертности от всех причин и случаев госпитализации по поводу ухудшения СН после катетерной абляции ФП у пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ [11]. Согласно европейским рекомендациям по фибрилляции предсердий 2020 года, катетерная абляция ФП может рассматриваться в отдельных случаях у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) для улучшения выживаемости и снижения госпитализации, а для пациентов с высокой вероятностью тахи-индуцированной кардиомиопатии независимо от тяжести симптомов рекомендуется с классом IB [12]. Абляция атриовентрикулярного узла с установкой бивентрикулярного кардиостимулятора рассматривается для пациентов с постоянной ФП и систолической дисфункцией, у которых наблюдается учащенный желудочковый ритм, рефрактерный к фармакологической терапии [13, 14]. Таким образом, ограниченная эффективность медикаментозного лечения, катетерной абляции и СРТ у пациентов с ХСН и ФП в настоящее время требуют поисков новых методов лечения у данной категории больных. На сегодняшний день пациентам с ФП и ХСН, у которых на фоне оптимальной медикаментозной терапии сохраняется клиническая картина ХСН, и не имеющим показаний к СРТ и катетерной абляции, может быть предложен такой вид лечения, как имплантация модулятора сердечной сократимости (МСС) нового поколения (Optimizer® Smart). Это электрофизиологический метод лечения, в основе которого лежит нанесение двухфазного электрического импульса в абсолютно рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита (КМЦ), через 30 мс после обнаружения комплекса QRS [15]. Действие МСС отличается от других имплантируемых устройств (СРТ, кардиовертера-дефибриллятора) тем, что не влияет на сердечный ритм. В результате работы МСС происходит улучшение сокращения сердечной мышцы, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, повышается качество жизни пациентов [15]. Консенсус экспертов по СН этот метод лечения рассматривает как возможный у пациентов с ФВ ЛЖ 25–45%, комплексом QRS < 130 мс без уточнения наличия или отсутствия ФП [16]. Новый метод лечения – имплантация МСС у такой тяжелой категории пациентов с ХСН и ФП, возможно, позволит отдалить и/или даже избежать трансплантации сердца.

В нашей работе мы представляем результаты наблюдения пациентов с ХСН и ФП с имплантированными устройствами Optimizer® Smart в течение 6 мес. Целью исследования является оценка эффективности МСС у пациентов с ХСН и различными формами ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 пациентов, подписавших информированное согласие и соответствующих следующим критериям включения: документально подтвержденная клинически манифестная ХСНнФВ (20–40%), II–III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) в течение как минимум 3 мес. до скрининга в сочетании с ФП, оптимальная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями, стабильное состояние в течение последних 30 дней и более. Критериями исключения служили: отказ пациента участвовать в исследовании; нахождение в активном листе трансплантации сердца либо после трансплантации сердца, терминальная ХСН; острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения; обратимые причины ХСН; недавнее крупное хирургическое вмешательство или травма; недавние сердечные события, включая инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, либо операция на сердце в течение предыдущих 3 мес.; декомпенсация ХСН; острый миокардит; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; стенокардия IV ФК или ХСН IV ФК (NYHA); механический протез трикуспидального клапана; затруднение сосудистого доступа; медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до 1 года. Имплантация МСС-устройств Optimizer® Smart проводилась в течение 2018–2019 гг.

Установка электродов МСС осуществлялась через подключичную вену, имплантация прибора МСС проводилась с правой стороны грудной клетки. Два желудочковых электрода с активной фиксацией – Ingevity (Boston Scientific) – позиционировались в проекции межжелудочковой перегородки, в основном в ее нижнюю и среднюю треть. Верхний – RV (right ventricular) и нижний – LS (local sense) электроды также интраоперационно тестировались с помощью анализатора (Medtronic). Измерялись стандартные для имплантации ЭКС (электрокардиостимулятора) чувствительность (R-волны), пороги стимуляции, сопротивление. После получения удовлетворительных параметров проводился тест с использованием программатора Optimizer. Всем пациентам выданы специальные зарядные устройства для зарядки системы МСС от сети еженедельно в течение 40–50 мин. Согласно протоколу исследования, всем пациентам до имплантации устройства и через 2 и 6 мес. на-

блюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ (электрокардиограмма), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы, определение уровня NT-proBNP, анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ). Для объективной оценки ФК ХСН использовался 6-минутный тест ходьбы.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Norway) с использованием матричного ультразвукового датчика M5Sc-D в положении пациента лежа на левом боку с ЭКГ-синхронизацией и использованием стандартных эхокардиографических позиций в В, М, РW, СW режимах, тканевой миокардиальной доплерографии. Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме. В дальнейшем изображение обрабатывалось на рабочей станции EchoPac (version 6.1, General Electric Medical Health). По данным трансторакальной ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: передне-задний размер ЛП, максимальный объем ЛП, индекс максимального объема ЛП, конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, передне-задний и базальный размеры ПЖ, площадь ПП, масса миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ, конечные диастолические и систолические объемы ЛЖ с определением ФВЛЖ (biplane Simpson).

Определение концентрации NT-proBNP осуществлялось на автоматическом анализаторе Cobas 411 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового критерия Спирмена. Выборочные параметры, приводимые в таблице, представлены в виде $M (sd)$ и $Me [Lq; Uq]$, где M – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, $Lq; Uq$ – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$. Все пациенты после установки прибора наблюдались амбулаторно, и все исследования осуществлялись исходно и через 6 месяцев наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Из 100 пациентов, включенных в исследование, 83% были мужского пола. Возраст составил 60 [56,0; 66,0] лет, длительность ХСН на момент включения составила более 1 года и продолжительность заболевания была

24 [18; 44] мес. Из всей когорты больных с ХСН 41 имели II ФК (41%), 59 – III ФК (59%). В анализ были включены пациенты как с пароксизмальной – 50 (50%), так и постоянной формами ФП – 50 (50%), длительность ФП составила 24 [12; 48] месяца.

Все пациенты, включенные в исследование, до имплантации МСС получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II / ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики) и находились в состоянии

компенсаций явлений ХСН как минимум 30 дней (табл. 2).

При выполнении имплантации системы МСС интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Необходимо отметить, что 5 пациентов из 100 ощущали дискомфорт в виде пульсации при минимальных параметрах (жалобы возникали через сутки после операции, при активизации пациентов, дислокация электродов исключалась контрольной проверкой параметров программатором и рентгенографией органов грудной клетки), в связи с чем у этих лиц потребовалось отключение одного из желудочковых электродов. В одном случае выявлена дислокация электрода при визите пациента через 2 мес. после

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Clinical and demographic characteristics of the patients

Показатель	Значение
Возраст, лет	60 [56,0; 66,0]
Мужчины / женщины, n (%)	83 (83) / 17 (17)
Ишемический / неишемический генез ХСН, n (%)	54 (54%) / 46 (46%)
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II ФК – 41 (41%) / III ФК – 59 (59%)
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]
Длительность ХСН, мес.	24 [18; 44]
Длительность ФП, мес.	24 [12; 48]
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	50 (50)
Постоянная форма ФП, n (%)	50 (50)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	30 (30)
ИМТ, кг/м ²	29 [27; 33]
ИКД / CRT-D / ЭКС, n (%)	24 (24) / 1 (1) / 3 (3)

Примечание. ИКД – имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы; ЭКС – электрокардиостимулятор.

Note. ИКД – implantable cardioverter-defibrillators; ЭКС – electric cardiac pacemaker.

Таблица 2

Медикаментозная терапия пациентов во время наблюдения

Patients drug therapy during follow-up

Препарат	Процент назначения	Средние дозы, мг
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	43	
Периндоприл / Эналаприл	35 / 8	5 ± 2,5 / 27,5 ± 5
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	25	
Кандесаран / Лозартан / Валсартан	5 / 18 / 2	8 ± 4 / 50 ± 25 / 160 ± 160
Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы Сакубитрил / Валсартан	32	200 ± 100
Бета-адреноблокаторы	100	
Бисопролол / Карведилол / Метопролол	85 / 5 / 10	7,5 ± 2,5 / 50 ± 25 / 200 ± 50
Амиодарон	13	200
Дигоксин	15	0,25
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	100	
Эплеренон / Спиринолактон	17,5 / 82,5	50 ± 12,5 / 25 ± 12,5
Диуретики	100	
Торасемид / Фуросемид	65 / 35	10 ± 5 / 40 ± 20
Антикоагулянты	100	
Апиксабан / Ривароксабан / Дабигатран / Варфарин	30 / 45 / 15 / 10	10 / 20 / 300 / 25 ± 12,5

имплантации МСС, которая потребовала повторной госпитализации и коррекции положения электрода. У одного пациента развилось осложнение в виде нагноения ложа МСС, что потребовало удаления системы через 1 мес. после имплантации. Троем пациентам из пяти, у которых ранее были отключены электроды, через 2 месяца удалось включить второй желудочковый электрод. Все остальные пациенты удовлетворительно переносили работу устройства.

Через 6 месяцев после имплантации МСС у 99 пациентов процент терапевтической стимуляции составил 93,7 [82,7; 98,2] (по рекомендации производителя устройства оптимальный процент воздействия терапии более 70), при времени воздействия терапии в сутки 7 [7; 8] ч.

Наиболее частой причиной увеличения времени воздействия терапии значился недостаточный процент стимуляции из-за высокой ЧСС (порог работы прибора ограничивается ЧСС 110 уд/мин). В связи с этим необходим тщательный контроль ЧСС при постоянной форме ФП.

При анализе ФК ХСН у всей когорты пациентов через 6 месяцев после имплантации МСС отмечалось статистически значимое уменьшение ФК ХСН с 3,0 [2,0; 3,0] до 2,0 [2,0; 2,0] ($p < 0,0001$), и в процентном соотношении наблюдалось снижение ФК до II у 84% пациентов, у 10% пациентов уровень ФК снизился до III, у остальных 6% остался без динамики.

Через 6 месяцев наблюдения после имплантации системы МСС у всех пациентов отмечалось статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам, что объективно демонстрировалось увеличением пройденного расстояния (м) по результатам теста 6-минутной ходьбы и составило через 6 мес. 340 [300; 400] по сравнению с исходными данными (330 [283; 384]) ($p < 0,0008$).

По данным опросника MLHFQ отмечалось достоверное снижение количества баллов с 40 [33; 45] до 28 [24; 29] ($p < 0,005$) через 6 месяцев на фоне МСС-терапии.

С целью объективной оценки течения ХСН на фоне 6-месячной терапии МСС была проанализирована концентрация маркера NT-proBNP и определена тенденция к снижению данного показателя с 1180 [482,8; 3123] до 1108 [403,2; 2000] пг/мл ($p = 0,07$).

Для оценки обратного ремоделирования миокарда пациентам проводилась трансторакальная ЭхоКГ. Основные параметры ЭхоКГ пациентов в динамике представлены в табл. 3.

Через 6 месяцев на фоне имплантации МСС у пациентов статистически значимо увеличилась ФВЛЖ с 33 [28; 37]% до 38 [32; 37]% ($p = 0,000001$). Кроме этого, к 6 месяцам лечения показатели КСР и КДР ЛЖ также достигли статистически значимых результатов (табл. 3). По объемным параметрам ЛЖ статистически значимо уменьшился КСО, в то время как по КДО отмечалась тенденция к снижению. Такая же динамика наблюдалась в отношении объема ЛП.

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ эхокардиографических параметров и уровню NT-pro BNP в группе пациентов с постоянной ($n = 50$) и пароксизмальной формами ФП ($n = 50$) и имплантированным МСС, необходимо отметить, что исходно пациенты с постоянной ФП имели более высокий уровень NT-pro BNP (1599 [820,1; 3334] и 927 [302; 2428], $p = 0,002$) и значимо большие размеры ЛП (линейный размер 49 [44; 52] и 44 [40; 46] $p = 0,000001$, объем ЛП 132 [110; 160] и 88 [74; 99], $p = 0,000001$). По остальным параметрам статистически значимых различий выявлено не было. Данные представлены в табл. 4.

Кроме этого, мы провели сравнительный анализ эхокардиографических показателей в зависимости от формы ФП на фоне 6-месячной терапии МСС. Следует отметить, что независимо от формы ФП отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение линейных размеров ЛЖ и КСО ЛЖ, а также тенденция к уменьшению КДО ЛЖ в группе пароксизмальной формы ФП, не достигшая статис-

Таблица 3

Динамика эхокардиографических показателей после лечения МСС
Echocardiography dynamics at CCM therapy after 6 months

Показатель	Исходно	6 мес.	p
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]	38 [32; 37]	0,000001
Конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР), мм	66 [62; 71]	63 [59; 69]	0,00001
Конечно-систолический размер ЛЖ (КСР), мм	55 [49; 61]	51 [45; 58]	0,00008
Конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО), мл	202 [173; 250]	196 [160; 237]	0,06
Конечно-систолический объем ЛЖ (КСО), мл	137 [110; 182]	115 [94; 160]	0,0001
ЛП, мм	47 [43; 5,1]	46 [42; 50]	0,55
Объем ЛП, мл	108 [87; 140]	95 [70; 128]	0,08

Примечание. ЛП – левое предсердие.

Note. ЛП – left atrium.

тической значимости. Результаты представлены в табл. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможности применения МСС-терапии стали шире в связи с появлением нового поколения приборов, позволяющих имплантировать два желудочковых электрода без предсердной детекции, и соответственно, проводить терапию МСС при наличии у пациентов ФП. Таким образом, для пациентов с сохраняющейся клиникой сердечной недостаточности и узким комплексом QRS и ФП на фоне оптимальной медикаментозной терапии стало реальным использование данного способа лечения – имплантации МСС. В настоящее время в мировой литературе очень мало работ, посвященных изучению действия МСС у пациентов с ХСН и ФП и нет достаточных данных и крупных исследований, которые показали бы влияние МСС на обратное ремоделирование миокарда у этой категории больных [17–19]. Результаты нашей работы демонстрируют положительное влияние применения МСС у пациентов с ХСН и ФП на клинический статус, уровень NT-proBNP, эхокардиографические параметры ремоделирования

левого желудочка. Следует отметить, что уже через 6 месяцев лечения наблюдается статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ на фоне МСС-терапии независимо от формы ФП. Таким образом, улучшение сократительной функции миокарда ЛЖ позволяет судить о процессах обратного ремоделирования у пациентов с ХСН как при пароксизмальной, так и при постоянной ФП с имплантированными приборами МСС. По данным метаанализа рандомизированных клинических исследований, где оценивался краткосрочный эффект и безопасность после имплантации прибора, показано, что применение МСС у пациентов с синусовым ритмом и ХСН приводило к улучшению качества жизни, но не демонстрировало статистически значимой разницы по ФВ ЛЖ, тесту 6-минутной ходьбы, госпитализации по ХСН и всем другим причинам, а также смертности от всех причин [20]. В 2019 году впервые получены результаты долгосрочного проспективного 3-летнего наблюдения за пациентами с ХСН, синусовым ритмом и МСС (CCM-REG) [21]. Данный регистр включил 140 пациентов с $25\% \leq \text{ФВ ЛЖ} \leq 45\%$, получавших терапию МСС, но ФВ ЛЖ была оценена только у 51 пациента. Значимое увеличение ФВ ЛЖ было в подгруппе с

Таблица 4

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров и значений NT-pro BNP в группе постоянной и пароксизмальной форм ФП

Comparative characteristics of echocardiographic parameters and NT-pro BNP values in the group of permanent and paroxysmal AF

Показатель	Группа постоянной формы ФП (n = 50)	Группа пароксизмальной формы ФП (n = 50)	p
ФВЛЖ, %	32 [28; 36]	35 [28; 38]	0,3
КДР ЛЖ, мм	69 [62; 72]	66 [62; 70]	0,2
КСР ЛЖ, мм	56 [49; 61]	53 [49; 61]	0,4
КДО ЛЖ, мл	201 [173; 241]	214 [170; 271]	0,5
КСО ЛЖ, мл	135 [109; 172]	138 [110; 195]	0,6
ЛП, мм	49 [44; 52]	44 [40; 46]	0,000001
V ЛП, мл	132 [110; 160]	88 [74; 99]	0,000001
NT-proBNP, пг/мл	1599 [820,1; 3334]	927 [302; 2428]	0,002

Таблица 5

Динамика эхокардиографических показателей у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП после лечения МСС

Dynamics of echocardiographic parameters in patients with permanent and paroxysmal AF during treatment

Форма ФП	Группа постоянной формы ФП (n = 50)			Группа пароксизмальной формы ФП (n = 50)		
	Исходно	6 мес.	p	исходно	6 мес.	p
ФВЛЖ, %	32 [28; 36]	37 [32; 41]	0,000004	35 [28; 38]	38 [30; 43]	0,000001
КДР ЛЖ, мм	69 [62; 72]	65 [58; 72]	0,001	66 [62; 70]	63 [60; 69]	0,001
КСР ЛЖ, мм	56 [49; 61]	52 [44; 60]	0,002	53 [49; 61]	51 [46; 57]	0,01
КДО ЛЖ, мм	201 [173; 241]	196 [153; 237]	0,44	214 [170; 271]	191 [161; 237]	0,09
КСО ЛЖ, мм	135 [109; 172]	130 [90; 160]	0,04	138 [110; 195]	111 [94; 140]	0,0009
ЛП, мм	49 [44; 52]	49 [46; 53]	0,8	44 [40; 46]	42 [40; 46]	0,4
V ЛП, мл	132 [110; 160]	127 [100; 150]	0,2	88 [74; 99]	77 [65; 97]	0,2

ФВ ЛЖ 35–45% (исходно $38,2 \pm 2,4\%$ и до $41,0 \pm 7,2\%$ через 6 месяцев; $n = 19$, $p = 0,081$). С учетом вышеизложенного можно утверждать, что детальной и прицельной оценки эхокардиографических параметров и оценки клинического статуса пациентов с ХСН и ФП у пациентов с имплантированными МСС не было ни в одном исследовании, опубликованном в настоящее время.

Таким образом, данные нашего исследования впервые демонстрируют положительное влияние терапии МСС на клиническое течение заболевания и процессы ремоделирования миокарда при сочетании ХСН и ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значимые успехи в лечении пациентов с СН и ФП, очень актуальной остается проблема увеличения продолжительности и качества жизни у такой сложной группы пациентов ввиду крайне неблагоприятного прогноза и неминуемой трансплантации сердца. Внедрение в комплексное лечение МСС-терапии у пациентов с ХСН и ФП, согласно нашим результатам, позволяет утверждать о существенном улучшении качества жизни, значимом положительном влиянии на ремоделирование ЛЖ и предоставляет возможность отложить трансплантацию сердца. Очевидно, что данный перспективный метод лечения требует дальнейших исследований его клинического и прогностического значения у пациентов с ХСН и ФП, а также для оценки безопасности, частоты осложнений, количества госпитализаций, выживаемости данной группы больных на фоне терапии МСС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Thihalolipavan S, Morin DP.* Atrial fibrillation and heart failure: update 2015. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58 (2): 126–135. doi: 10.1016/j.pcad.2015.07.004.
2. *Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH.* Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002; 13 (4): 399–405. doi: 10.1046/j.1540-8167.2002.00399.x.
3. *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al.* 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. *Zafir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS et al.* ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigatorset al; Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J.* 2018; 39 (48): 4277–4284. doi: 10.1093/eurheartj/ehy626.
5. *Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al.* The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003; 24: 442–463. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00823-0.
6. *Wijesurendra RS, Casadei B.* Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res.* 2015; 105: 238247. doi: 10.1093/cvr/cvv001.
7. *Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S et al.* The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: insights from the United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol.* 2018; 252: 117121. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.033.
8. *Lardizabal JA, Deedwania PC.* Atrial fibrillation in heart failure. *Med Clin North Am.* 2012; 96: 987–1000. doi: 10.1016/j.mcna.2012.07.007.
9. *Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse D G, Dorian P, Lee KL et al.* Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2667–2677. doi: 10.1056/NEJMoa0708789.
10. *Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO et al.* PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 359: 17781785. doi: 10.1056/NEJMoa0708234.
11. *Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Borsersma L, Jordaens L et al.* CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018; 378: 417427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
12. *Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al.* ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2020 Aug; 00: 1–126. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
13. *Huang W, Su L, Wu S.* Pacing treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation. *Card Electrophysiol Clin.* 2018; 10: 519535. doi: 10.1016/j.ccep.2018.05.016.
14. *Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E et al.* APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3999–4008. doi: 10.1093/eurheartj/ehy555.

15. *Abi-Samra F, Gutterman D.* Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016; 21 (6): 645–660. doi: 10.1007/s10741-016-9571-6.
16. *Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (10): 1169–1186. doi: 10.1002/ejhf.1531.
17. *Tint D, Florea R, Micu S.* New Generation Cardiac Contractility Modulation Device-Filling the Gap in Heart Failure Treatment. *J Clin Med.* 2019 Apr 29; 8 (5): 588. doi: 10.3390/jcm8050588. doi: 10.3390/jcm8050588.
18. *Ревивили АШ, Артюхина ЕА, Амирасланов АЮ, Васковский ВА, Яшков МВ, Купцов ВВ и др.* Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. *Вестник аритмологии.* 2017; (90): 12–18. *Revishvili AS, Artyukhina EA, Amiraslanov AY, Vaskovsky VA, Yashkov MV, Kuptsov VV et al.* The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. *Journal of arrhythmology.* 2017; (90): 12–18.
19. *Ускач ТМ, Сафиуллина АА, Сапельников ОВ, Аманатова ВА, Николаева ОА, Гришин ИР и др.* Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 8–14. *Uskach TM, Safiullina AA, Sapel'nikov OV, Amanatova VA, Nikolaeva OA, Grishin IR et al.* Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 8–14. doi: 10.26442/00403660.2020.09.000598.
20. *Mando R, Goel A, Habash F, Saad M, Ayoub K, Valurupalli S et al.* Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hindawi Cardiovascular Therapeutics.* 2019; 2019, Article ID 9769724: 10. doi: 10.1155/2019/9769724.
21. *Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, Ohlow M-A, Röger S, Goette A et al.* Cardiac Contractility Modulation Improves Long-Term Survival and Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019 Sep; 21 (9): 1103–1113. doi: 10.1002/ejhf.1374.

*Статья поступила в редакцию 5.11.2020 г.
The article was submitted to the journal on 5.11.2020*

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-38-42

СТЕНТ В ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ, СЛОМАВШИЙСЯ ВО ВРЕМЯ ПОВТОРНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов, В.В. Боровик

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

Представлено наблюдение молодой пациентки с анастомотической билиарной стриктурой после ортотопической трансплантации печени. Для коррекции стриктуры был установлен самораскрывающийся металлический стент. На 8-м месяце повторной беременности произошел бессимптомный перелом стента пополам, при этом вторые роды, как и первые, прошли без осложнений. Через 1,5 года из-за обструкции отломков слudgeм и желчными камнями выполнено повторное стентирование крытым билиарным стентом, который функционировал 4,5 года. Из-за его окклюзии возник рецидив желтухи, который был устранен с помощью оперативного удаления стентов. Через 2 года после операции желчные протоки полностью проходимы. Приведены два имеющихся в литературе наблюдения о подобном крайне редком осложнении стентирования желчных протоков. Высказано предположение о возможной связи деформации стента с беременностью. Обсуждается вопрос о целесообразности стентирования доброкачественных билиарных стриктур в некоторых клинических ситуациях.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация печени, билиарная стриктура, стентирование желчных протоков, сломавшийся стент, беременность.

A BILE DUCT STENT BROKEN DURING REPEAT PREGNANCY IN A POST-LIVER TRANSPLANT PATIENT

P.G. Tarazov, A.A. Polikarpov, D.A. Granov, V.V. Borovik

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

A young female patient who developed anastomotic biliary stricture following an orthotopic liver transplantation was observed. A self-expandable metallic stent was placed to correct the stricture. At the 8th month of her repeat pregnancy, the stent broke asymptotically into half. Fortunately, the second childbirth, like the first one, had no complications. Eighteen months later, due to obstruction of fragments by sludge and gallstones, re-stenting was performed with a coated biliary stent. Four years and five months later, recurrent jaundice occurred due to occlusion of the second stent. This was addressed by surgical removal of both stents. Two years after surgery, the bile ducts remain completely patent. We found only two cases in literature on a similar extremely rare biliary stenting complication. It has been suggested that stent deformation may be related to pregnancy. The feasibility of using stenting in benign biliary strictures in some clinical situations is discussed.

Keywords: orthotopic liver transplantation, biliary stricture, biliary stenting, broken stent, pregnancy.

Билиарные стриктуры после ортотопической трансплантации печени (ОТП) встречаются в 10–15% случаев [1, 2]. Ранние стриктуры анастомозов связывают с техническими погрешностями выполнения операции, поздние – с избыточным развитием рубцовой ткани в зоне соустья. Современные методы

интервенционной радиологии и эндоскопии позволяют в ряде случаев малоинвазивно устранять это осложнение.

Мы располагаем наблюдением успешного устранения анастомотической билиарной стриктуры, развившейся после ОТП. Для ее коррекции потре-

Для корреспонденции: Таразов Павел Гадельгараевич. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70. Тел./факс: (812) 596-87-66. E-mail: tarazovp@mail.ru

Corresponding author: Pavel Tarazov. Address: 70, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone/Fax: (812) 596-87-66. E-mail: tarazovp@mail.ru

бывалось несколько эндобилиарных и хирургическое вмешательство.

ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Больная 24 лет, в 2005 г. установлен диагноз «цирроз печени (HCV, HBV), класс Child B, портальная гипертензия, паренхиматозная желтуха». В мае 2006 г. внесена в лист ожидания, а в сентябре 2006 г. выполнена ОТП от трупного донора. Билиарная реконструкция заключалась в наложении анастомоза между общим желчным протоком донора и печеночным протоком реципиента «конец в конец» на Т-образном дренаже. Выписана на 25-е сут с удовлетворительной функцией трансплантата.

В январе 2007 г., через 5 мес. после ОТП, отмечено нарастание маркеров холестаза. При УЗИ печени обнаружено расширение долевых желчных протоков до 8 мм, сужение в области зоны анастомоза. Установлен диагноз «стриктура желчных протоков». Попытка эндоскопической катетеризации была безуспешной. Чрескожная чреспеченочная холангиография подтвердила наличие стриктуры протяженностью 10 мм и диаметром 2 мм в зоне анастомоза (рис., а), установлен холангиодренаж.

Пациентка настаивала на удалении дренажа, поскольку в ближайшее время планировала беременность. Произведены дилатация и стентирование зоны анастомоза металлическим стентом без покрытия 8 × 60 мм (S.M.A.R.T® CONTROL, Cordis) с удалением наружно-внутреннего дренажа (рис., б, в). Явления холестаза купированы, желчные протоки заметно уменьшились в диаметре. Выписана на 6-е сут.

В августе 2007 г. – беременность, в апреле 2008 г. – успешное родоразрешение путем кесарева сечения (мальчик). В октябре 2010 г. – повторная беременность, также протекавшая без осложнений. При плановом УЗИ на 8-м мес. обнаружена угловая деформация в середине стента (60°) с небольшим отхождением его отломков. Учитывая большой срок беременности, отсутствие желтухи и полную проходимость желчных протоков, решено хирургических мероприятий не производить. В июне 2011 г. – повторное родоразрешение кесаревым сечением (девочка). При плановом обследовании в октябре 2011 г. признаков нарушения проходимости желчных протоков нет.

В октябре 2012 г., через 4 г. 9 мес. после стентирования, возникла механическая желтуха. При УЗИ обнаружены расширение желчных протоков, деформация стента с нарушением его проходимости. Обзорная рентгенограмма подтвердила, что стент сломан пополам. Попытка эндоскопического удаления была неудачной, выполнена папиллосфинктеротомия, отошло несколько желчных камней. Чрескожная холангиография выявила, что прок-

симальный (ближе к воротам) отломок стента деформирует и перекрывает желчные протоки с образованием сладжа и множественных желчных камней (рис., г). Со второй попытки успешно отмыты все конкременты, установлен наружно-внутренний дренаж.

В последующие 6 мес. выполнены 5 баллонных пластик желчных протоков, не увенчавшихся успехом: на баллоне 8 мм протоки расправлялись, однако после удаления инструмента вновь образовывалась угловая деформация; билиарный манометрический тест [3] показал сохранение желчной гипертензии выше препятствия. Учитывая крайне отрицательное отношение пациентки к операции и неэффективность билиопластик, решено осуществить повторное стентирование. Покрытый билиарный стент 8 × 60 мм Wallflex (Boston) был установлен таким образом, чтобы сопоставить отломки и устранить препятствие току желчи (рис., д). Гипербилирубинемия была купирована, дренаж удален через 2 мес., после подтверждения хорошей проходимости желчных протоков.

Рецидив желтухи наступил в январе 2018 г., через 4 г. 7 мес. после рестентирования. По данным магнитно-резонансной томографии, причиной являлась окклюзия стента сладжем и желчными камнями. Через 2 нед. выполнена открытая операция: лапаротомия, холедохотомия, удаление камней и стентов (рис., е, ж). Дистальную часть первого стента решено было оставить, так как она полностью эпителизировалась и не мешала проходимости протоков, а попытки ее удаления могли значительно затруднить ход вмешательства. Операция закончена оставлением контрольного желчного дренажа, который был удален через 3 мес.

Контрольные обследования (последнее в мае 2020 г.) показали беспрепятственную проходимость протоков (рис., з). Пациентка чувствует себя хорошо, получает поддерживающую терапию 125 мг циклоспорина А.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение значимой анастомотической билиарной стриктуры после ОТП является жизнеугрожающим осложнением, требующим обязательной коррекции. Методы лечения включают: эндоскопическую (преимущественно) или чрескожную чреспеченочную билиопластику с установкой стента или без него, хирургическую реконструкцию [1–2, 4]. Если эти методы безуспешны, может потребоваться резекция печени вместе со стриктурой или даже ретрансплантация.

Лечение стриктуры у нашей пациентки можно условно разделить на три этапа. Первый – чрескожное дренирование с установкой непокрытого металлического стента в 2007 г. К этому времени рекоменда-

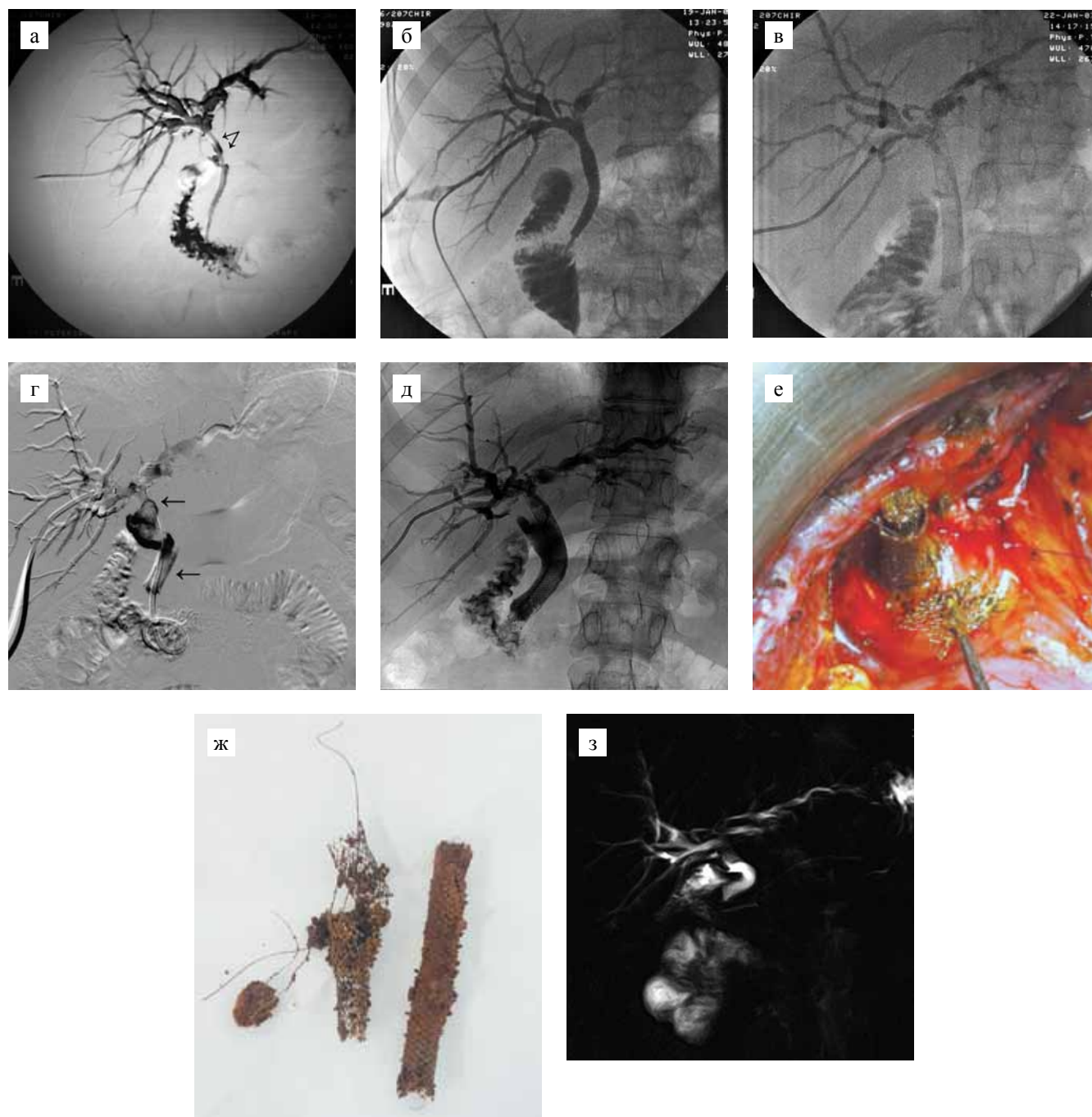


Рис. Рентгенограммы и операционные фотографии пациентки с посттрансплантационной стриктурой: а – чрескожная чреспеченочная холангиография: определяется анастомотическая билиарная стриктура протяженностью 2 см (стрелки); б – после установки некрытого нитинолового стента S.M.A.R.T. CONTROL контрастное вещество свободно поступает в двенадцатиперстную кишку; в – положение стента в желчных протоках; г – отломки стента (стрелки), обтурированные сладжем и камнями, вызывают окклюзию желчных протоков; д – закрытый билиарный стент Wallflex установлен коаксиально через отломки: нормальный пассаж желчи восстановлен; е – интраоперационное фото: отломок нитинолового стента захвачен пинцетом, билиарный стент окклюзирован сладжем и камнями; ж – фото удаленных стентов; з – контрольная магнитно-резонансная холангиография через 2 года после операции: желчные протоки полностью проходимы

Fig. Radiographic images and intra/postoperative photographs of a patient with post-transplant biliary stricture: а – percutaneous transhepatic cholangiography showing 2-cm anastomotic biliary stricture (arrows); б – after placing a bare nitinol stent S.M.A.R.T. CONTROL contrast agent flows freely into the duodenum; в – position of stent in the bile ducts; г – fragments of broken stent (arrows), obturated by sludge and stones, cause bile duct obstruction; д – covered biliary stent Wallflex placed coaxially through the broken fragments: normal biliary drainage restored; е – intraoperative photo: a fragment of the nitinol stent captured with forceps, biliary stent occluded by sludge and stones; ж – photograph of removed stents; з – magnetic resonance cholangiography 2 years after surgery: bile ducts are completely patent

ции лечения еще не сложились. Большинство авторов предпочитали лечить стриктуры либо с помощью баллонных пластик, одновременно отмечая при этом недостатки такого подхода в виде длительности лечения (6 мес. и более) и отсутствия прогностических критериев успеха [1–2]. Первичная оперативная реконструкция – это высокий риск осложнений, особенно на фоне значимой иммуносупрессивной терапии, и также не всегда положительный финальный результат [1–2, 4]. Стентирование обеспечивало быстрое устранение проблемы без хирургического риска, однако следовало рассматривать риск окклюзии стента через какое-то время [5].

Учитывая указанные факторы и настойчивое желание пациентки как можно быстрее избавиться от проблемы, мы выбрали вариант стентирования, предупредив больную о том, что в дальнейшем могут потребоваться дополнительные вмешательства. Желтуха была быстро купирована. Пациентка успешно родила двух детей. Стент работал адекватно в течение 4 лет 3 мес. до его поломки.

Второй этап лечения потребовался из-за рецидива желтухи. Как правило, осложнения со стороны стента обусловлены его «засорением» сладжем/камнями или прорастанием «неоинтимы». Случаи поломки описаны при опухолях гепатобилиарной зоны, деформирующих стент по мере прогрессирования злокачественного процесса.

Сломавшийся в доброкачественной стриктуре металлический билиарный стент – крайне редкое событие. В литературе мы нашли лишь два детальных наблюдения [6, 7]. К. Kawakubo et al. [6] описали пациентку с доброкачественной стриктурой желчных путей после резекции печени, успешно устраненной с помощью металлического некрытого стента. Через 4 года появились признаки рецидивирующего холангита, что явилось причиной госпитализации. При ЭРХПГ обнаружено, что стент разорвался пополам и его проксимальная часть флотирует в расширенном общем желчном протоке. После баллонной дилатации папиллы отломок стента был успешно удален эндоскопическими щипцами.

I. Zuber-Jerger и F. Kullmann [7] наблюдали 93-летнего пациента, у которого после безуспешного лечения холангитической стриктуры несколькими пластиковыми стентированиями был также эндоскопически установлен металлический саморасправляющийся стент. Через 1 год у пациента появились боли в животе, лихорадка и желтуха. Дуоденоскопия показала неполный перелом стента с миграцией его проксимальной части в двенадцатиперстную кишку. Этот отломок был удален с использованием Nd:YAG-лазера, после чего установлен дополнительный стент.

В нашем случае миграции стента из желчных протоков не было. Можно предположить, что возможной причиной его поломки была деформация протоков во

время двух беременностей. В пользу этой причины говорит и время наступления фрагментации стента: 8-й месяц второй беременности, когда увеличенная матка максимально давит на печень и оттесняет ее в подреберье. Такой механизм еще не был рассмотрен в литературе.

Что касается лечения, мы рассматривали все возможные варианты. Попытка эндоскопического доступа была безуспешной. Учитывая техническую возможность повторного протезирования и появление к этому времени современных покрытых стентов, предназначенных специально для желчных путей, мы выбрали именно этот вариант, учитывая то, что в случае неуспеха не исключается открытая операция. Пациентка полностью понимала риски того и другого вмешательства и предпочитала менее агрессивный подход. Стент был установлен коаксиально через отломки таким образом, что отломки первого стента были практически идеально сопоставлены, конструкция оставалась проходимой в течение 4 лет 7 мес.

Третий этап заключался в хирургическом удалении стентов, окклюзированных сладжем. К счастью, расширения операции до сложной реконструкции или резекции печени не потребовалось. Признаков дисфункции желчных протоков не наблюдается более двух лет.

В целом лечение пациентки следует признать успешным. С одной стороны, для полного излечения билиарной стриктуры потребовалось три процедуры, однако две из них были минимально инвазивными и позволили обеспечить хорошее, полноценное качество жизни в течение 9 лет. К сожалению, попытки эндоскопического удаления стентов были безуспешны. Открытую операцию больная перенесла без осложнений, ее объем был небольшим. Общий срок наблюдения составляет 13,5 года. Оба ребенка, 12 и 9 лет, растут и развиваются нормально.

Приведенное наблюдение свидетельствует о том, что применение стандартных методов (билиопластика, установка временного стента с эндоскопическим удалением через несколько месяцев) не всегда возможно и эффективно в конкретной клинической ситуации. Большинство исследователей рекомендует воздерживаться от стентирования доброкачественных стриктур, но не отрицает ситуаций, когда этот метод может оказаться обоснованным [1, 2, 5, 8]. Мы полностью разделяем эту точку зрения: есть правильные рекомендации, а есть конкретная клиническая ситуация. Самое главное – окончательный результат лечения. Крайне важным моментом является наличие мультидисциплинарной врачебной группы, которая определяет варианты и последовательность лечебных процедур [1, 2].

Определенной перспективы в лечении таких больных в дальнейшем можно ожидать от внедре-

ния биоразстворимых стентов: первые результаты из применения выглядят весьма обещающе [9, 10].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shao H, Arellano RS. Percutaneous management of benign and postoperative biliary strictures. *Digestive Disease Interventions*. 2017; 1 (1): 28–35. doi: 10.1055/s-0037-1599254.
2. Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 9 (4): 447–466. doi: <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.967761>.
3. Поликарпов АА, Таразов ПГ, Полехин АС и др. Билиарный манометрический тест в оценке эффективности баллонной пластики неанастомотических стриктур желчных протоков после ортотопической трансплантации печени. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (4): 60–65. Polikarpov AA, Tarazov PG, Polekhin AS et al. Biliary manometric perfusion test in evaluating the efficacy of balloon angioplasty for non-anastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Modern Technologies in Medicine*. 2017; 9 (4): 60–65. doi: 10.17691/stm2017.9.4.07.
4. Devière J, Reddy DN, Püspök A et al. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. *Gastroenterology*. 2014; 147 (2): 385–395. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.043>.
5. Tarantino I, Barresi L, Curcio G et al. Definitive outcomes of self-expandable metal stents in patients with refractory post-transplant biliary anastomotic stenosis. *Digestive and Liver Diseases*. 2015; 47 (7): 562–565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.001>.
6. Kawakubo K, Isayama H, Tsujino T et al. Endoscopic removal of a spontaneously fractured biliary uncovered self-expandable metal stent. *Digestive Endoscopy*. 2012; 24 (3): 182–184. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2011.01189.x>.
7. Zuber-Jerger I, Kullmann F. Trimming of a broken migrated biliary metal stent with the Nd:YAG laser. *Case Reports in Gastroenterology*. 2009; 3 (1): 16–20. doi: 10.1159/000206976.
8. Хатьков ИЕ, Аванесян РГ, Ахаладзе ГТ и др. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи. *Хирургия*. 2020; 6: 5–17. Khatkov IE, Avanesyan RG, Akhaladze GG et al. Russian consensus on current issues in the diagnosis and treatment of obstructive jaundice syndrome. *Pirogov Journal of Surgery*. 2020; 6: 5–17. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20200615>.
9. Dopazo C, Diez I, Quintero J et al. Role of biodegradable stents as part of treatment of biliary strictures after pediatric and adult liver transplantation: an observational single-center study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2018; 29 (6): 899–904. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.02.007>.
10. Battistel M, Senzolo M, Ferrarese A et al. Biodegradable biliary stents for percutaneous treatment of post-liver transplantation refractory benign biliary anastomotic strictures. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2020; 43 (5): 749–755. doi: <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02442-4>.

Статья поступила в редакцию 13.06.2019 г.

The article was submitted to the journal on 13.06.2019

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-43-48

РЕГЕНЕРАТОРНАЯ И ГЕПАТОСПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОБЩЕЙ РНК КЛЕТОК КСЕНОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

Н.А. Онищенко¹, А.О. Никольская¹, З.З. Гоникова¹, Л.А. Кирсанова¹, М.Ю. Шагидулин^{1, 2},
В.И. Севастьянов¹

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

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

Цель – на модели адоптивного переноса изучить особенности индукционного воздействия общей РНК (оРНК) клеток костного мозга ксеногенного донора с обширной резекцией печени на регенерационные процессы в нативной печени реципиента. **Материалы и методы.** Исследование проведено на модели адоптивного переноса с использованием крыс-самцов породы Вистар (n = 20) и морских свинок (n = 17). Донорами служили крысы (n = 10), у которых через 12 часов после обширной резекции печени (70–75%) из клеток костного мозга (ККМ) выделяли оРНК и в дозе 30 мкг/100 г веса вводили интактным реципиентам внутривенно. Индукционное влияние оРНК из ККМ оперированных крыс изучали в 3 группах реципиентов: группа 1, контроль (n = 5) – введение физиологического раствора морским свинкам; группа 2, контроль (n = 10) – введение оРНК от крысы-донора крысе-реципиенту (аллогенный перенос); группа 3, опыт (n = 12) – введение оРНК от крысы-донора морской свинке-реципиенту (ксеногенный перенос). В гистологических препаратах печени реципиентов через 48 часов, 72 часа и 7 суток изучали митотическую активность гепатоцитов и особенности микроскопической картины печени. Достоверность различий в сравниваемых группах оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. **Результаты.** Установлено, что способность оРНК ККМ тканеспецифически активировать регенераторные и иммунные реакции в печени после обширной резекции зависит от видовой идентичности донора и реципиента. При введении оРНК аллогенного донора в печени реципиента происходит преимущественное усиление митотической активности гепатоцитов (p < 0,05). Использование же оРНК ксеногенного донора ведет к усилению в печени реципиента активности только иммуно-воспалительных реакций, таких как активация синусоидальных клеток, проникновение лимфоцитов в синусоиды, инфильтрация порталных трактов воспалительными клетками. **Выводы.** Для индукции регенерационных процессов в печени целесообразно использовать оРНК из ККМ аллогенных доноров.

Ключевые слова: клетки костного мозга, общая РНК, ксеногенность, адоптивный перенос, печень, резекция, регенерация.

REGENERATIVE AND HEPATOSPECIFIC ACTIVITY OF TOTAL RNA FROM XENOGENIC BONE MARROW CELLS

N.A. Onishchenko¹, A.O. Nikolskaya¹, Z.Z. Gonikova¹, L.A. Kirsanova¹, M.Yu. Shagidulin^{1, 2},
V.I. Sevastianov¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to study the peculiarities of the induction effect of total RNA (tRNA) from xenogenic bone marrow cells (BMCs) on regeneration processes in the recipient's native liver with extensive liver resection using an adoptive transfer model. **Materials and methods.** The study was carried out on an adoptive transfer model using male Wistar rats (n = 20) and guinea pigs (n = 17). The donors were rats (n = 10). 12 hours after extensive liver

Для корреспонденции: Онищенко Нина Андреевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (903) 521-17-90. E-mail: allanik64@yandex.ru

Corresponding author: Nina Onishchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (903) 521-17-90. E-mail: allanik64@yandex.ru

resection (70–75%), tRNA was isolated from BMCs and injected into intact (non-operated) recipients intraperitoneally at a dose of 30 µg/100 g of weight. The induction effect of the tRNA on operated rats was studied in 3 groups of recipients: Group 1 (control, n = 5) – administration of saline to guinea pigs; Group 2 (control, n = 10) – administration of tRNA from a donor rat to a recipient rat (allogeneic transfer); Group 3 (experiment, n = 12) – administration of tRNA from a donor rat to a recipient guinea pig (xenogeneic transfer). In histological preparations of recipient livers, after 48, 72 hours and 7 days, we studied the mitotic activity of hepatocytes and the features of the microscopic picture of the liver. The significance of differences in the compared groups was assessed using the parametric Student's t-test. **Results.** The ability of BMC tRNA to tissue-specifically activate regenerative and immune responses in the liver after extensive resection was found to depend on the donor and recipient species identity. Introduction of allogeneic donor tRNA in the recipient's liver resulted in predominant enhancement in hepatocyte mitotic activity ($p < 0.05$). The use of xenogeneic donor tRNA leads to enhanced activity of only immuno-inflammatory reactions in the recipient's liver, such as sinusoidal cell activation, lymphocytic infiltration into sinusoids, and portal tract infiltration by inflammatory cells. **Conclusion.** To induce regenerative processes in the liver, tRNA obtained from allogeneic BMCs should be used.

Keywords: bone marrow cells, total RNA, xenogeneity, adoptive transfer, liver, resection, regeneration.

Терапевтические возможности препаратов РНК из паренхиматозных органов животных, использовавшиеся для активации регенерационных процессов в гомологичных поврежденных органах, были предметом углубленных исследований конца прошлого века [1–3]. В настоящее время благодаря развитию учения о стволовых клетках и совершенствованию применения клеточных технологий в медицине исследования по регуляции восстановительных процессов в поврежденных органах сосредоточились на изучении перспективности применения общей РНК (оРНК) из лимфоидных клеток костномозгового происхождения (лимфоциты периферической крови, клетки тимуса, селезенки, костного мозга). Показано, что оРНК, выделенная из этих клеток, подобно клеткам иммунной системы, способна активно участвовать в регуляции процессов физиологической и восстановительной регенерации в органах и тканях различного гистотипа [4–7], и поэтому может быть использована в качестве универсального средства регенерационной терапии. Различные тканевые РНК, и тем более РНК клеток иммунной системы, к которым относятся клетки костного мозга, при введении в организм реципиента обеспечивают не только регуляцию процессов восстановительного морфогенеза в поврежденных органах. Они также способны индуцировать иммунные реакции, которые могут ослабить или даже исказить выраженность регенерационных процессов. Например, при использовании ксеногенного донорского материала, который по экономичности и доступности относится к наиболее предпочтительным источникам получения препаратов оРНК для медицины [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение на модели адоптивного переноса влияния оРНК, полученной из клеток костного мозга крысы после обширной резекции печени, на индукцию регенераторных процессов в печени морской свинки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на крысах-самцах породы Вистар весом 250–300 г (n = 20) и морских свинках весом 350–450 г (n = 17). Для изучения особенностей влияния ксеногенной оРНК на регенераторные процессы в печени использовали модель адоптивного переноса [9]. Ранее нами на этой модели было доказано, что оРНК из ККМ аллогенного донора эффективно осуществляет адресную доставку регенерационных сигналов в поврежденную печень аллогенного реципиента [7]. Для доказательства способности оРНК из ксеногенных ККМ при повреждении печени осуществлять перенос регенерационной информации использовали экспериментальную модель обширной резекции печени (70–75%), которая, как известно, сопровождается активацией механизмов гипертрофической регенерации с выраженной митотической активностью в оставшейся части органа [10]. Крысы с частичной гепатэктомией составили донорскую группу (n = 10). У крыс-доноров забирали костный мозг через 12 часов после резекции печени (указанный интервал необходим для появления в костном мозге морфогенетически активных клеток) и выделяли из него моноклеарную (гемопоэтическую) фракцию ККМ, которую затем использовали для получения оРНК. Общую РНК из моноклеарной фракции ККМ выделяли методом, разработанным фирмой Евроген (Россия) с помощью реактива ExtractRNA, который позволял получить из каждой $3,5 \times 10^7$ клеток от 105,5 до 127,7 мкг суммарной РНК. Способность крыс к аккумуляции и переносу регенерационных сигналов именно в печень при использовании оРНК из моноклеарной фракции ККМ оценивали по выраженности индукции пролиферативной активности гепатоцитов печени у интактных реципиентов через 48 часов, 72 часа и 7 суток после введения им донорского материала (оРНК от крыс с резекцией печени) в дозе 30 мкг/100 г веса животного.

Реципиенты были разделены на 3 группы: группа 1, контроль – введение физиологического раствора морской свинке ($n = 5$); группа 2 – введение оРНК от крысы-донора крысе-реципиенту ($n = 10$); группа 3 – введение оРНК от крысы-донора морской свинке-реципиенту ($n = 12$). В указанные сроки после введения оРНК у реципиентов проводили забор кусочков печени, готовили из них гистологические препараты с последующей окраской гематоксилином и эозином. Количество митотически делящихся клеток определяли в 30 полях зрения (микроскоп фирмы Leica DMLS, Германия) с последующим вычислением митотического индекса (МИ) в промилле (‰). Достоверность различий митотической активности гепатоцитов в сравниваемых группах оценивали с помощью параметрического t -критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что в контрольной группе 1, где реципиентам (морские свинки) вводился физиологический раствор, на всех исследуемых сроках (48 часов, 72 часа и 7 суток) митотическая активность гепатоцитов достоверно не отличалась от исходных значений. Значения МИ не превышали $0,02 \pm 0,01\%$ (0–2 митоза на 30 полей зрения), рис. 1. В ткани печени морских свинок в этой группе на всех сроках наблюдения отсутствовали также признаки клеточной инфильтрации.

Однако в контрольной группе 2, где активированную оРНК ККМ крыс вводили не морским свинкам, а здоровым аллогенным крысам-реципиентам внутрибрюшинно, был отмечен достоверный подъем митотической активности гепатоцитов на сроках 48 часов и 72 часа после адоптивного переноса. Значения МИ на этих сроках составили соответственно $0,7 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$). Митозы выявлялись в 5–7 из 30 исследуемых полей зрения по сравнению с исходным уровнем (0–2 митоза на 30 полей зрения), рис. 2.

К 7-м суткам митотическая активность гепатоцитов в этой группе возвращалась к исходным значениям. Важно отметить, что в контрольной группе 2 на сроках 48 часов и 72 часа в ткани печени крыс-реципиентов наблюдали не только подъем митотической активности, но и слабо выраженное усиление клеточной инфильтрации, что свидетельствует о появлении в организме здорового аллогенного реципиента гепатоспецифических (тканеспецифических) иммунных сигналов.

Результаты, полученные в контрольной группе 2, показали, что оРНК ККМ является переносчиком одновременно и регенераторных (пролиферативных), и иммунных сигналов, индуцированных обширной резекцией печени в организме донора. Исследование эффекта адоптивного переноса в опытной группе 3, где активированную оРНК ККМ крыс вводили ин-

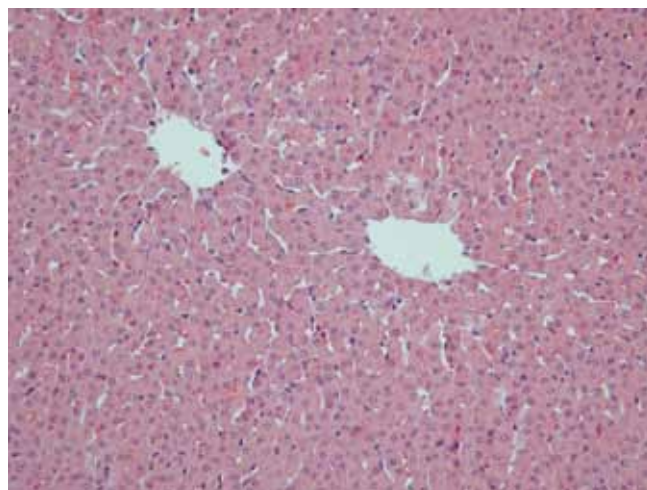


Рис. 1. Гистологическая картина печени здоровой морской свинки после введения физраствора (контроль). Признаки пролиферативной активности гепатоцитов и активации синусоидных клеток отсутствуют. Гематоксилин и эозин. $\times 200$

Fig. 1. Histological picture of the liver of a healthy guinea pig after administration of saline (control). No signs of hepatocyte proliferative activity and sinusoidal cell activation. H&E stain. $200\times$ magnification

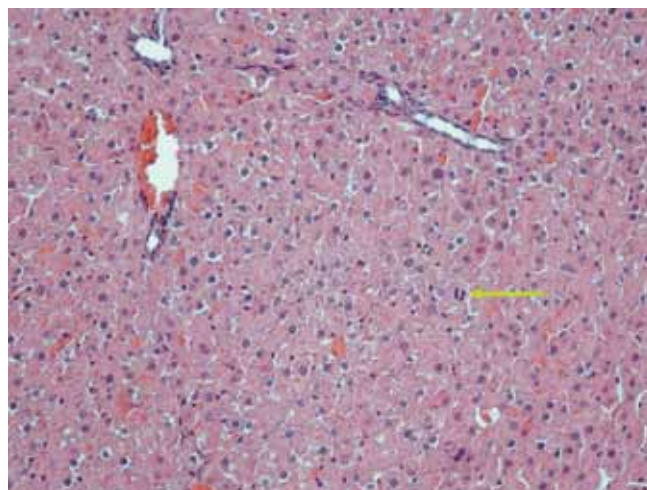


Рис. 2. Гистологическая картина печени здоровой крысы через 48 ч после введения оРНК от крысы с обширной резекцией печени (аллогенный адоптивный перенос). Признаки пролиферативной активности гепатоцитов (митоз указан стрелкой). Гематоксилин и эозин. $\times 200$

Fig. 2. Histological picture of the liver of a healthy rat 48 hours after administration of tRNA from a rat with extensive liver resection (allogeneic adoptive transfer). Signs of hepatocyte proliferative activity (mitosis indicated by arrow). H&E stain. $200\times$ magnification

тактным ксеногенным реципиентам внутрибрюшинно, показало, что гистологическая картина печени морских свинок существенно отличалась от гистологической картины печени аллогенных реципиентов (крыс) в группе 2.

Было установлено, что при исследовании митотической активности гепатоцитов на тех же сроках наблюдения (48 часов, 72 часа и 7 суток) значения МИ достоверно не отличались от исходного уровня и оставались в пределах $0,02 \pm 0,01\%$. Кроме того, в гистологических препаратах печени морской свинки на всех исследуемых сроках отмечались диффузная активация синусоидальных клеток печени, присутствие лимфоцитов в синусоидах, а также незначительные признаки инфильтрации портальных трак-

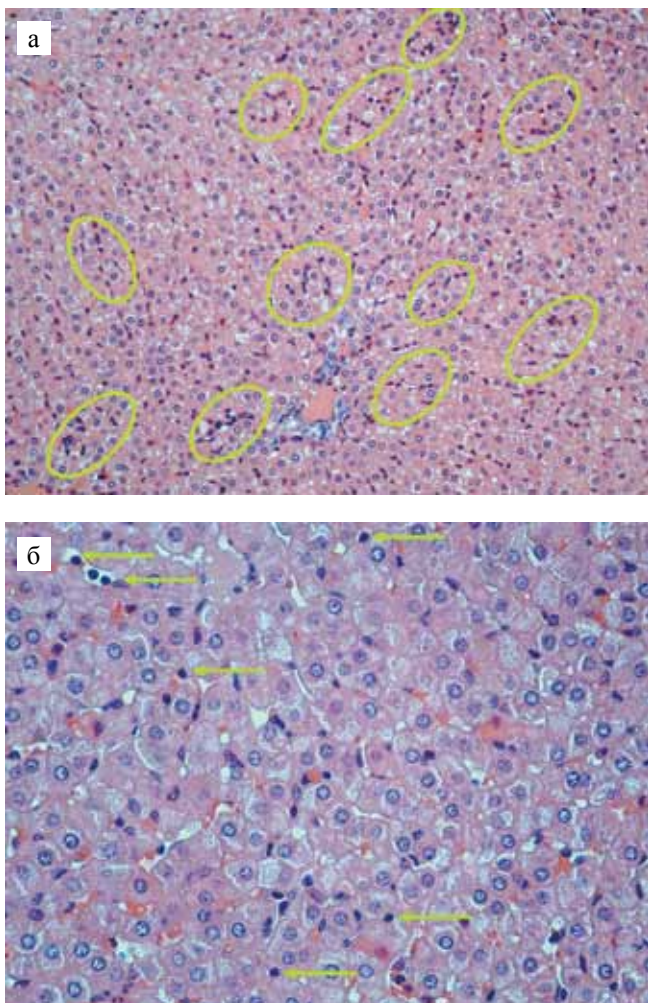


Рис. 3. Гистологическая картина печени здоровой морской свинки через 7 сут после введения оРНК от крысы с обширной резекцией печени (ксеногенный адоптивный перенос): а – признаки выраженной активации синусоидальных клеток (обозначено овалом). Гематоксилин и эозин. $\times 200$; б – лимфоциты в просвете синусоидов (указано стрелками). Гематоксилин и эозин. $\times 400$

Fig. 3. Histological picture of the liver of a healthy guinea pig after 7 days after administration of tRNA from a rat with extensive liver resection (xenogenic adoptive transfer): а – signs of pronounced sinusoidal cell activation (indicated by an oval). H&E stain. $200\times$ magnification; б – lymphocytes in the sinusoidal lumen (indicated by arrows). H&E stain. $400\times$ magnification

тов печени воспалительными клетками, что было особенно выраженным на сроке 7 суток (рис. 3, а, б).

Таким образом, показано, что ксеногенная оРНК в организме реципиента при адоптивном переносе не индуцирует митотическую и пролиферативную активность гепатоцитов, но усиливает гепатоспецифический иммунный ответ. Известно, что переносчиками регенерационных сигналов в организме являются лимфоидные клетки, и прежде всего лимфоциты периферической крови [4, 9], которые способны адресно доставлять клеткам гомологичную и ксеногенную РНК [11]. Отсутствие регуляторного воздействия активированной оРНК на митотическую активность гепатоцитов в группе 3, по-видимому, можно связать с тем, что лимфоидные клетки реципиента после контакта с ксеногенной иммунной РНК приобретают новые иммунорегуляторные свойства и при контакте с клетками органа-мишени изменяют функциональное состояние молекул РНК этих клеток [4]. В результате под воздействием ксеногенной оРНК, доставляемой к клеткам, многочисленные регуляторные белок-некодирующие РНК клеток печени реципиента становятся не способными оказывать регуляторное воздействие на мРНК и на уровне генома этих клеток активировать трансляцию и/или транскрипцию белок-кодирующих генов [6].

Механизмы, лежащие в основе изменения иммунорегуляторных свойств лимфоидных клеток в организме реципиента после их контакта с иммунной РНК, пока еще не ясны. Однако включение РНК в лимфоидные клетки, несомненно, должно являться одним из важных факторов для их последующей активации.

В группе 3 с введением ксеногенной оРНК в печени реципиента была выявлена активация не только лимфоцитов, но и благодаря общности мезенхимального происхождения с лимфоцитами синусоидальных клеток печени: клеток Купфера, эндотелиоцитов, выстилающих печеночные синусоиды, перисинусоидальных клеток (клетки Ито / звездчатые клетки) и др.

Именно избыточной активацией клеток печени можно объяснить тот факт, что при моделировании повреждения печени путем хронической затравки CCl_4 индукция регенерационных процессов в печени мышей с помощью ксеногенной оРНК печени крыс сопровождается к 2-му месяцу двукратным увеличением количества междольковой соединительной ткани и коллагена по сравнению с контролем [12]. Было отмечено также снижение количества очагов некроза в печени. Авторы полагают, что уменьшение гибели животных может быть связано не столько с повышением митотической активности гепатоцитов к этому сроку, сколько с ускорением замещения некротизирующихся печеночных клеток соединительной тканью и уменьшением интоксикации.

При моделировании адоптивного переноса с помощью ксеногенной оРНК в печени реципиента существенно повышается активность клеток печени мезенхимального происхождения (синусоидальные клетки), а также возрастает инфильтрация портальных трактов печени клетками воспаления при отсутствии активации митотической активности гепатоцитов (см. рис. 2).

Существует мнение [13], что адекватный обмен регенерационной информацией в организме обеспечивается продукцией иммунными клетками двух видов экзосом: иммунных РНК, которые участвуют в стимуляции механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, и неиммунных, посредством которых РНК осуществляет дистантную синхронизацию процессов пролиферации и дифференцировки клеток. На основании проведенных исследований можно заключить, что ксеногенная оРНК ККМ стимулирует в печени реципиента преимущественно иммунные механизмы регенерации через активацию воспалительного процесса. Напротив, аллогенная (сингенная) РНК преимущественно усиливает митотическую и пролиферативную активность паренхиматозных клеток. Указанные различия в индукции восстановительных процессов в органах при использовании аллогенной (или сингенной) и ксеногенной оРНК позволяют признать, что получение и использование препаратов аллогенной оРНК из ККМ является более эффективным, перспективным и предпочтительным по сравнению с препаратами ксеногенной оРНК.

ВЫВОДЫ

1. Модель адоптивного переноса позволяет выявить специфические механизмы запуска регенерационного процесса при использовании аллогенной и ксеногенной оРНК из ККМ.
2. Присущая оРНК способность гепатоспецифически регулировать регенерационные и иммунные реакции в печени при использовании аллогенной оРНК выражается преимущественным усилением митотической (пролиферационной) активности гепатоцитов, тогда как при использовании ксеногенной оРНК – усилением активности иммунновоспалительных реакций в печени.
3. При решении вопроса о выборе источника для выделения оРНК и применения в клинике предпочтение следует отдавать аллогенным источникам лимфоидных клеток, которые эффективно ускоряют процессы восстановительного морфогенеза клеток поврежденного органа (печени).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Витвицкий ВН, Соболева ЛС, Шевченко ВА. Изменения цитотоксических и цитогенетических эффектов радиации при введении в организм препаратов РНК, выделенных из разных тканей. *Известия РАН. Серия биологическая*. 2000; 3: 290–293. Vitvickij VN, Soboleva LS, Shevchenko VA. Izmeneniya citotoksicheskikh i citogeneticheskikh effektivov radiacii pri vvedenii v organizm preparatov RNK, vydelennykh iz raznykh tkanej. *Izvestiya RAN. Seriya biologicheskaya*. 2000; 3: 290–293.
2. Витвицкий ВН, Ушаков ИВ, Сидляров ДН, Апросин ЮД. Средство, стимулирующее репарирование повреждений, обладающее ткане-, органо- и стадие-специфичностью и противовирусной активностью. Патент РФ 2238756 С1, 2003. Vitvickij VN, Ushakov IV, Sidlyarov DN, Aprosin YuD. Sredstvo, stimuliruyushchee reparirovanie povrezhdenij, obladayushchee tkane-, organo- i stadiespecificichnost'yu i protivovirusnoj aktivnost'yu. Patent RF 223875 S1, 2003.
3. Готовский ЮВ, Косарева ЛБ. Препараты для регенерации REGENERESIN фирмы «Дикерхофф Фарма»: биологически активные рибонуклеиновые кислоты (РНК) для лечения хронических и дегенеративных заболеваний. М.: ИМЕДИС, 2003. 28 с. Gotovskij YuV, Kosareva LB. Preparaty dlya regeneracii REGENERESIN firmy «Dikerhoff Farma»: biologicheski aktivnye ribonukleinovye kisloty (RNK) dlya lecheniya hronicheskikh i degenerativnykh zabolevanij. M.: IMEDIS, 2003. 28 s.
4. Бабаева АГ, Тишевская НВ, Геворкян НМ. О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах. М.: Рос. акад. наук, Науч.-исслед. ин-т морфологии человека, 2016. 272 с. Babaeva AG, Tishevskaya NV, Gevorkyan NM. O morfogeneticheskix svojstvax RNK limfoidnykh i stvolovykh kletok pri vosstanovitel'nykh processax. M.: Ros. akad. nauk, Nauch.-issled. in-t morfologii cheloveka, 2016. 272 s.
5. Тишевская НВ, Бабаева АГ, Геворкян НМ. Роль лимфоцитарных РНК в межклеточном информационном обмене и регуляции регенеративных процессов. *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2016; 102 (11): 1280–1301. Tishevskaya NV, Babaeva AG, Gevorkyan NM. Rol' limfocitarnyx RNK v mezhkletochnom informacionnom obmene i regulyacii regenerativnykh processov. *Ros. fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016; 102 (11): 1280–1301.
6. Huleihel L, Scarritt ME, Badylak SF. The Influence of Extracellular RNA on Cell Behavior in Health, Disease and Regeneration. *Curr Pathobiol Rep*. 2017; 5 (1): 13–22.
7. Гоникова ЗЗ, Никольская АО, Кирсанова ЛА, Онищенко НА, Севастьянов ВИ. Исследование регенераторной и тканеспецифичной активности общей РНК клеток костного мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; XX (3): 64–69. Gonikova ZZ, Nikol'skaya AO, Kirsanova LA, Onishchenko NA, Sevast'yanov VI. Issledovanie regeneratornoj i tkane-specificichnoj aktivnosti obshchej RNK kletok kostnogo

- mozga. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2018; XX (3): 64–69.
8. Смирнов АВ. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК. *Успехи современной биологии*. 1988; 106 (116): 20–36. Smirnov AV. Spetsificheskiye efekty i vozmozhnyye mekhanizmy deystviya ekzogennykh RNK. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1988; 106 (116): 20–36.
 9. Бабаева АГ, Геворкян НМ, Зотиков ЕА. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: Изд. РАМН, 2009; 107. Babaeva AG, Gevorkyan NM, Zotikov EA. Rol' limfocitov v operativnom izmenenii programmy' razvitiya tkanej. M.: Izd. RAMN, 2009; 107.
 10. Ельчанинов АВ, Фатхудинов ТХ, Усман НЮ и др. Экспрессия генов цитокинов и факторов роста в печени после субтотальной резекции у крыс. *Гены и клетки*. 2016; 11 (1): 61–67. El'chaninov AV, Fathudinov TH, Usman NYu i dr. Ehkspressiya genov citokinov i faktorov rosta v pecheni posle subtotal'noj rezekcii u kryс. *Geny i kletki*. 2016; 11 (1): 61–67.
 11. Блинов МН, Луганова ИС, Владимиров АД. Включение экзогенной РНК в лейкоциты человека. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1981; 26 (1): 38–40. Blinov MN, Luganova IS, Vladimirova AD. Vkluyuchenie ekzogennoj RNK v lejkocity cheloveka. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1981; 26 (1): 38–40.
 12. Чернух АМ, Вышепан ЕД, Разумова ИЛ и др. Особенности течения экспериментального цирроза печени под влиянием печеночной РНК. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1970; 10: 12–15. Chernuh AM, Vyshepan ED, Razumova IL i dr. Osobennosti techeniya eksperimental'nogo cirroza pecheni pod vliyaniem pechyonochnoj RNK. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1970; 10: 12–15.
 13. Lotvall J, Valadi H. Cell to cell signaling via exosomes through esRNA. *Cell Adh Migr*. 2007; 1 (3): 156–158.

Статья поступила в редакцию 8.12.2020 г.
The article was submitted to the journal on 8.12.2020

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

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

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
 ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
 И ИСКУССТВЕННЫХ
 ОРГАНОВ

80248
(индекс издания)

Куда _____
(почтовый индекс)

Кому _____
(фамилия, инициалы)

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
 ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
 И ИСКУССТВЕННЫХ
 ОРГАНОВ

80248
(индекс издания)

Куда _____
(почтовый индекс)

Кому _____
(фамилия, инициалы)

ОЦЕНКА *IN VIVO* БИОСОВМЕСТИМЫХ СВОЙСТВ РЕЗОРБИРУЕМЫХ ПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

И.А. Васильева¹, В.И. Севастьянов², К.В. Токаев¹, Ю.Р. Зюзя¹, Т.Е. Григорьев³, Т.К. Токаев¹, А.С. Бикбаев¹, В.К. Токаев⁴, Ю.Д. Загоскин^{1, 3}, К.И. Луканина³, С.Н. Чвалун³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

До настоящего времени сохраняет свою актуальность проблема коррекции объема плевральной полости, или заполнения остаточных полостей больших объемов (до 500–700 см³), возникающих в результате обширных комбинированных резекций легкого или экстраплеврального пневмолиза при туберкулезе и других заболеваниях легких. Применяемые хирургические методы коррекции объема плевральной полости травматичны, а используемые различные материалы биологического и синтетического происхождения оказались недостаточно эффективными. **Цель.** В рамках общей проблемы разработки резорбируемого пористого имплантата для интра- и экстраплевральной имплантации и формирования *in situ* «биологической пробки» как метода коррекции объема плевральной полости, целью данного исследования стало изучение *in vivo* биосовместимых свойств лабораторных образцов пористых материалов на основе полилактида (PLA) и поликапролактона (PCL), как потенциальных материалов для разработки плевральных имплантатов. **Материалы и методы.** Использовался метод подкожной имплантации *in vivo* крысам породы «Вистар». В эксперименте участвовали следующие образцы: № 1 – 3,0%; № 2 – 4,0%; № 3 – 1,7%, при этом соотношение полимеров в растворе составляло соответственно: 3/1; 1/3 и 1/1 PLA/PCL. Методом получения высокопористых имплантатов была лиофилизация. Пористость образцов варьировалась в диапазоне 96,0–98,3%, а модуль Юнга в зависимости от состава составил от 100 до 1800 кПа. В контрольной группе использовали оболочку силиконового имплантата фирмы Mentor. Сроки эксплантации составили 1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 14 недель. Проводились гистологические, гистохимические и иммуногистохимические исследования эксплантатов и окружающих местных тканей. **Результаты.** Реакция местных тканей на имплантацию трех видов образцов разного состава из PLA/PCL, сопровождающаяся процессами резорбции материала, замещением его фиброзной тканью, васкуляризацией и инкапсуляцией, без перифокального воспалительного процесса и изменений реактивного характера, свидетельствует о биосовместимости исследованных материалов. В контрольных образцах с силиконовым имплантатом выявлена длительно сохраняющаяся перифокальная реакция из эозинофильных лейкоцитов, что не позволяет исключить возможность аллергического воздействия материала имплантата на прилежащие ткани. **Выводы.** Проведенные экспериментальные работы *in vivo* на мелких животных показывают биобезопасность и высокую биосовместимость лабораторных образцов биорезорбируемых высокопористых матриц на основе полилактида и поликапролактона как потенциальных материалов для разработки плевральных имплантатов. Требуется проведение дальнейших исследований с масштабированием лабораторных образцов и детальное изучение динамики биоразложения пористых матриц *in vivo* на крупных животных. Дальнейшее совершенствование лабораторных образцов биорезорбируемых плевральных имплантатов связано с приданием пористым матрицам антибактериальных, биоактивных и рентгенконтрастных свойств.

Ключевые слова: полилактид (PLA), поликапролактон (PCL), биорезорбируемые материалы, плевральный имплантат, биосовместимость, экстраплевральная имплантация, интраплевральная имплантация, местная реакция тканей на имплантацию.

Для корреспонденции: Токаев Казбек Васильевич. Адрес: 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2. Тел. (916) 347-63-24. E-mail: tokaevk@mail.ru

Corresponding author: Kazbek Tokaev. Address: 4/2, Dostoevskogo str., Moscow, 127473, Russian Federation. Phone: (916) 347-63-24. E-mail: tokaevk@mail.ru

IN VIVO ASSESSMENT OF THE BIOCOMPATIBLE PROPERTIES OF RESORBABLE POROUS MATERIALS FOR PLEURAL IMPLANTATION

I.A. Vasileva¹, V.I. Sevastianov², K.V. Tokaev¹, Yu.R. Zyuza¹, T.E. Grigoriev³, T.K. Tokaev¹, A.S. Bikbaev¹, V.K. Tokaev⁴, Yu.D. Zagoskin^{1, 3}, K.I. Lukanina³, S.N. Chvalun³

¹ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

³ Kurchatov Institute, Moscow, Russian Federation

⁴ Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

Correcting the pleural cavity space or filling large residual cavities (up to 500–700 cm³), arising as a result of extensive combined resections of the lung or extrapleural pneumolysis in tuberculosis and other lung diseases, still remains a challenging issue. The surgical methods used to correct the pleural cavity space are traumatic in nature. Moreover, various biological and synthetic materials used are not effective enough. **Objective:** to conduct an in vivo study of the biocompatible properties of laboratory samples of porous materials based on polylactide (PLA) and polycaprolactone (PCL) as potential materials for pleural implants development, as part of the general problem of developing a resorbable porous implant for intra- and extrapleural implantation and in situ formation of a «biological filling» to correct the volume of the pleural cavity. **Materials and methods.** In vivo subcutaneous implantation was performed in Wistar rats. The experiment involved the following samples: No. 1 – 3.0%; No. 2 – 4.0%; No. 3 – 1.7%. The ratio of the polymers in the solution was, respectively: 3/1, 1/3 and 1/1 PLA/PCL. Highly porous implants were obtained by lyophilization. The porosity of the samples ranged from 96.0% to 98.3%. The Young's modulus was from 100 to 1800 kPa. In the control group, a Mentor silicone implant shell was used. The explantation time was 1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 14 weeks. Histological, histochemical and immunohistochemical studies of explants and surrounding local tissues were conducted. **Results.** Reaction of local tissues to the implantation of three types of samples of different composition from PLA/PCL, accompanied by material resorption processes, replacement by fibrous tissue, vascularization and encapsulation, without perifocal inflammation and reactive changes, indicates the biocompatibility of the materials studied. In control samples with silicone implant, a long-lasting perifocal reaction from eosinophilic leukocytes was revealed, which prevents us from excluding the possibility of an allergic reaction to the implant material in the surrounding tissues. **Conclusion.** In vivo experiments on the small animals show the biosafety and high biocompatibility of laboratory samples of bioresorbable highly porous matrices based on polylactide and polycaprolactone as potential materials for development of pleural implants. Further studies with scaling of laboratory samples and a detailed study of the dynamics of biodegradation of porous matrices in vivo in large animals are required. The need for further improvement in laboratory samples of bioresorbable pleural implants is associated with giving the porous matrices antibacterial, bioactive and X-ray contrast properties.

Keywords: polylactide (PLA), polycaprolactone (PCL), bioresorbable materials, pleural implant, biocompatibility, extrapleural implantation, interpleural implantation, local tissue response to implants.

ВВЕДЕНИЕ

В торакальной хирургии, в частности в хирургии туберкулеза легких, издавна существует проблема коррекции объема плевральной полости, или заполнения остаточных полостей больших объемов (до 500–700 см³), возникающих в результате хирургического вмешательства – обширных комбинированных резекций легкого или экстраплеврального пневмолиза. Применяемые до настоящего времени хирургические методы коррекции объема плевральной полости, такие как одномоментная или отсроченная торакопластика, травматичны, сопровождаются де-

формацией грудной клетки и выраженным послеоперационным болевым синдромом [1–4].

За весь период существования операции экстраплеврального пневмолиза и коррекции объема плевральной полости после комбинированных резекций легкого было предложено около сотни различных методов с использованием различных материалов биологического и синтетического происхождения, однако все они оказались недостаточно эффективными [5–10].

Имплантируемые материалы биологического происхождения, такие как коллаген, коллагеновые губки, структурированный коллаген, фибриноген,

желатин, гиалуроновая кислота и др., характеризуются быстрыми сроками резорбции, недостаточными для проявления коллапсохирургического эффекта.

Из материалов синтетического происхождения использовали пенополиуретан, стеклопластик, полиметилметакрилат, полистирол, силикон и др. В последние годы лучше всего зарекомендовали себя силиконовые протезы и экспандеры, предназначенные для реконструктивной и пластической хирургии молочной железы [11–14].

В последнее десятилетие в различных хирургических специальностях отмечается тенденция к более широкому применению в клинической практике резорбируемых имплантатов. Так, в челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии, травматологии и ортопедии, стоматологии на смену металлическим имплантатам из титана приходят резорбируемые имплантаты на основе полимеров и сополимеров гликолевой и молочной кислот. Применяются и более сложные композиции полимеров, сочетающие в своем составе различные полимеры не только синтетического, но и биологического происхождения, а также различные биологически активные препараты.

Одним из преимуществ резорбируемых имплантатов является то, что по достижении лечебного эффекта имплантата не требуется дополнительной операции для его удаления. Через определенное время имплантат подвергается биорезорбции, при этом продуктами деструкции полимера являются безвредные для организма вещества. Заметим, что в настоящее время в России не существует зарегистрированных имплантатов для целевого использования в торакальной хирургии, в частности в хирургии туберкулеза легких.

Основными требованиями к свойствам плеврального имплантата являются: низкая удельная плотность, соответствие модуля Юнга имплантата модулю упругости мягких тканей грудной клетки, гидрофобность основного объема в сочетании с гидрофильностью поверхностного слоя, контролируемые сроки резорбции имплантатов, способность замещаться в процессе резорбции собственной тканью, способность к неоваскуляризации.

Синтетические полимеры полилактид и поликапролактон входят в состав различных резорбируемых материалов и имплантатов, применяемых в челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии, а также в эндоваскулярной хирургии. Несмотря на активное использование волокон и литевых изделий на основе этих полимеров в медицине, исследований по пористым материалам немного [15–17]. Также в отличие от известных пористых материалов на основе белков и полисахаридов медицинские изделия из полилактида и поликапролактона резорбируются с существенно меньшей скоростью, что важно для их длительного функционирования в качестве плевральной пломбы.

Цель исследования: изучить *in vivo* биосовместимые свойства лабораторных образцов биорезорбируемых высокопористых матриц на основе полилактида (PLA) и поликапролактона (PCL) как потенциальных материалов для разработки плевральных имплантатов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве исходных материалов были выбраны: поли(L-)лактид (PLA), марки 4032D «Nature Works» со средневесовой молекулярной массой (Mw) 200 кДа и индексом полидисперсности (PDI) ~2; поликапролактон (PCL) № 440744 «Sigma Aldrich» со среднечисловой молекулярной массой (Mn) 80 кДа и индексом полидисперсности (PDI) ~2.

В отделе нанобиоматериалов и структур Курчатова центра на основе разработанной технологии методом сублимационной сушки замороженных растворов смеси полимеров PLA/PCL в 1,4-диоксане были изготовлены лабораторные образцы пористых материалов трех составов: образец № 1, содержащий 3 масс.% смеси PLA/PCL в начальном растворе с соотношением полимеров 3/1; образец № 2, содержащий 4 масс.% PLA/PCL с соотношением 1/3, и образец № 3, содержащий 1,7 масс.% смеси полимеров PLA/PCL в начальном растворе с соотношением 1/1 (рис. 1, а, б).

Независимо от состава все три образца обладают разветвленной структурой с взаимопроникающими порами. Характерная микрофотография среза материала приведена на рис. 1, в. Средние размеры пор составляют 100–150 мкм.

Механические свойства губчатых материалов существенно зависят как от пористости материалов, так и от полимерного состава. Ввиду того что температура стеклования поликапролактона лежит около -60°C , его добавление приводит к уменьшению модуля упругости материала. Таким образом, можно настраивать механические свойства в широком диапазоне величин. Для губчатых материалов, рассмотренных в данной статье, модули упругости принимают значения 1800 ± 250 кПа (образец 1), 1240 ± 320 кПа (образец 2), $97,7 \pm 9,5$ кПа (образец 3). Стерилизация образцов проводилась радиационным способом с максимальной дозой 1,5 Мрад.

На следующем этапе в отделе биомедицинских технологий и тканевой инженерии НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова проведены *in vitro* исследования гемолитических, цитотоксических, матричных свойств, а также исследование биodeградации лабораторных образцов в модельной среде.

Исследование гемолитических свойств проводили на экстракте, полученном из экспериментальных образцов губок с использованием эритроцитарной массы кроликов. Данные проведенного исследования

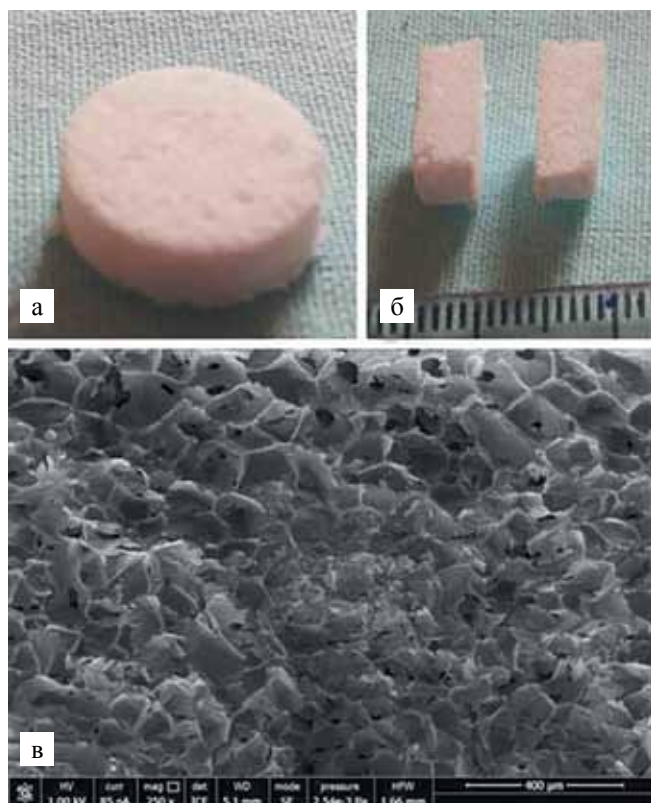


Рис. 1. Внешний вид и электронная микроскопия образца PLA/PCL: а – внешний вид лабораторного образца 1,7% PLA/PCL 1/1; б – поперечное сечение лабораторного образца 1,7% PLA/PCL 1/1; в – сканирующая электронная микроскопия среза губчатого материала на основе полилактида, полученного методом криолиофилизации. Ускоряющее напряжение 1 кВ

Fig. 1. Appearance and electron microscopy of the PLA/PCL sample: а – appearance of the laboratory sample 1.7% PLA/PCL 1/1; б – cross-section of the laboratory sample 1.7% PLA/PCL 1/1; в – scanning electron microscopy of a slice of a spongy material based on polylactide obtained by cryolyophilization. Accelerating voltage 1 kV

(процент гемолиза менее 2) позволяют сделать вывод, что экстракт экспериментальных образцов губок из PLA и PCL свободен от гемолитически активных веществ, а само изделие не обладает гемолитическим действием и соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям по ГОСТ ISO 10993-4-2011 «Исследования изделий, взаимодействующих с кровью».

Исследование цитотоксичности проводили на тест-культуре клеток фибробластов мыши линии NIH 3T3, исследования матриксных свойств – на культуре мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека. Данные проведенного исследования позволяют сделать вывод об отсутствии цитотоксического эффекта экспериментальных образцов губок из PLA и PCL, однако поверхность исследованных губок не обладает достаточными матриксными свойствами, слабо поддерживает адгезию клеток и не обес-

печивает необходимых условий для пролиферации клеток. Перспективным подходом для улучшения матриксных свойств материала может быть гидрофилизация поверхности губок. С целью проверки этого предположения была отобрана часть образцов для гидрофилизации их поверхности желатином с последующим повторным экспериментом по культивированию МСК ЖТч. В данном случае матриксные свойства губок значительно улучшились.

При исследовании биодеградации образцы пористого матрикса инкубировали в статике при 37 °C в 20 мл 0,025 М фосфатно-солевого буферного раствора, содержащего нипагин и нипазол в концентрации 0,06 и 0,02% соответственно. Потерю веса за счет деградации регистрировали гравиметрическим методом на аналитических весах. Замену буферного раствора на свежий производили раз в 2 недели. Установлено, что устойчивость к биодеградации пористых образцов PLA/PCL в фосфатно-солевом буферном растворе при 37 °C сохраняется на протяжении 26 недель, что позволяет рассчитывать на сохранение объема и формы лабораторных образцов в планируемых длительных *in vivo* исследованиях.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОСОВМЕСТИМОСТИ *IN VIVO*

При исследовании биосовместимости *in vivo* использовали метод подкожной имплантации образцов крысам породы Вистар (общее количество животных $n = 8$). Все исследования на лабораторных животных проводили в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации (Правила лабораторной практики, утвержденные приказом Минздрава России № 708 от 23.08.2010, а также стандарт ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к условиям содержания животных») и с соблюдением биоэтических принципов, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, 2005 г.

Имплантируемые образцы представляли собой пористые материалы в форме диска с диаметром 5 мм и толщиной 3 мм. В качестве контроля были выбраны пластины 10 × 10 × 1 мм из капсулы силиконового протеза молочной железы фирмы «Ментор».

Методика экспериментального исследования состояла в следующем. После введения 1,0 мл кетамина в/м на предварительно эпилированной и обработанной коже спины проводили разрез по средней линии длиной около 4 см. Далее тупым способом по углам раны и в разные стороны расслаивали мягкие ткани до мышечной фасции, формируя четыре ложа для имплантата, помещали по одному в каждое ложе, а в четвертое ложе – фрагмент капсулы силиконового имплантата. Расстояние между имплантируемыми образцами составляло около 4 см. После установки имплантата каждое ложе изолировалось прошива-

нием атравматичной нерассасываемой нитью пролен 4/0.

Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза. Сроки эксплантации: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 14 недель (на каждую точку эксплантации по одному животному). При вскрытии оценивалась макроскопическая картина области имплантации и состояние самих имплантатов, после чего проводился забор тканей имплантированной области для последующего морфологического исследования.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тканевые материалы фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили по стандартной методике, приготавливали гистологические срезы толщиной 3–5 микрон. Использовали следующие гистологические окраски: гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии имплантатов с прилежащими мягкими тканями и кожей; гистохимические исследования – комбинированная окраска по Ван-Гизону с эластикой для выявления процессов фибрирования, волокнистых структур; по Браше для определения плазматических клеток в инфильтрате. Кроме того, выполнено иммуногистохимическое исследование с антителом *CD34* для оценки васкуляризации имплантатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Макроскопическая оценка имплантатов и местных тканей показала, что в первые две недели при внешнем осмотре кожных покровов животных в зоне имплантации резорбируемых пористых материалов (образцы № 1, 2 и 3 – PLA/PCL) визуальных признаков наличия в подкожной фасции имплантатов не определяется. При пальпации имплантаты хорошо определяются, консистенция их была нами оценена как мягко-эластичная. Кожные покровы над имплантатами подвижны, без признаков воспаления.

На 6–14-й неделях отмечается постепенное уплотнение мягких тканей зоны имплантации с трансформацией от мягко-эластичной консистенции до плотно-эластичной. При этом в исследуемых участках сохраняется подвижность кожи и мягких тканей, контуры имплантатов вырисовываются более четко.

В зоне силиконового имплантата изменения мало выражены, видимо, ввиду его толщины (1 мм), в динамике пальпаторно при различных сроках исследования изменений практически нет, сохраняется подвижность мягких тканей.

При эксплантации на всех имплантационных периодах при осмотре окружающих тканей (мышцы, подкожная фасция, кожа) признаков воспаления макроскопически не найдено. Поверхность мышц и фасций гладкая, блестящая, консистенция эластичная, то есть признаки воспаления отсутствуют. Динамика макроскопических изменений самого имплантата заключается в постепенном пропитывании от периферии к центру тканевой жидкостью и изменением структуры вещества имплантата: если на ранних этапах хорошо дифференцируется пористая структура имплантата, то к концу наблюдения имплантаты полностью замещены сероватой волокнистой тканью, визуально прослеживаются капилляры, как на поверхности, так и в толще имплантата (рис. 2, а, б). Силиконовый имплантат в динамике внешне не изменялся, сохранял свою структуру – бесцветный, прозрачный, с гладкой блестящей поверхностью (рис. 2, в).

Таким образом, при макроскопическом исследовании установлено, что в ходе эксперимента воспалительная реакция окружающих тканей на имплантацию образцов (образцы № 1, 2 и 3 – PLA/PCL) практически идентична, слабо выражена и практически исчезает в течение месяца, материал имплантатов претерпевает изменения, а силиконовые имп-

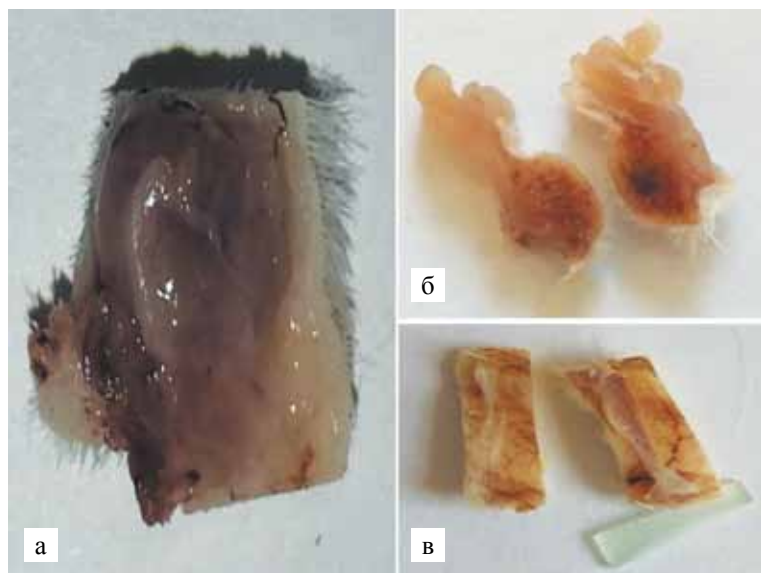


Рис. 2. Макропрепараты подкожных имплантатов PLA/PCL: а – подкожный имплантат 3,0% PLA/PCL 3/1, 9 недель, с капиллярами на поверхности; б – подкожный имплантат 3,0% PLA/PCL 3/1, 14 недель, замещение материала имплантата сероватой волокнистой тканью; в – силиконовый имплантат, 14 недель, неизменная структура имплантата

Fig. 2. Macro-preparations of PLA/PCL subcutaneous implants: а – subcutaneous implant 3.0% 3/1 PLA/PCL, 9 weeks, with capillaries on the surface; б – subcutaneous implant 3.0% 3/1 PLA/PCL, 14 weeks, replacement of the implant material by grayish fibrous tissue; в – silicone implant, 14 weeks, unchanged implant structure

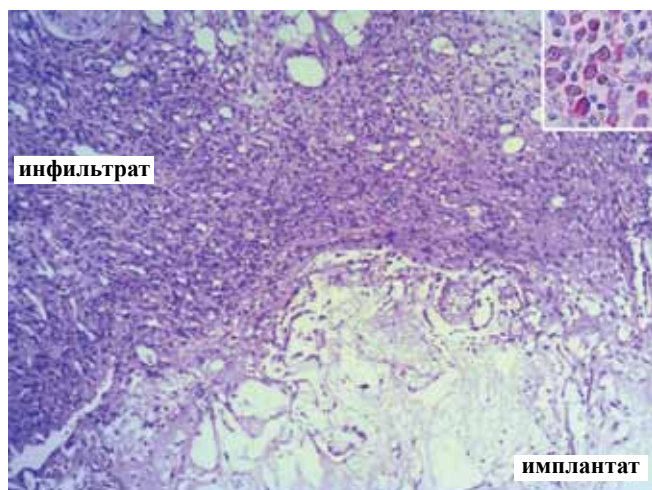


Рис. 3. Перифокальная экссудативная реакция в прилежащих к имплантату PLA/PCL мягких тканях (на врезке – плазматические клетки в инфильтрате). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$; врезка – окраска по Брассе; $\times 400$

Fig. 3. Perifocal exudative reaction in the soft tissues surrounding the PLA/PCL implant (inset – plasma cells in the infiltrate). H&E stain; $100\times$; inset – Brashch staining; $400\times$

лантаты практически идентичны при разных сроках эксплантации.

Микроскопическое исследование образцов биорезорбируемого высокопористого матрикса (образцы № 1, 2 и 3 – PLA/PCL) показало, что *через неделю* после имплантации вокруг них наблюдался небольшой отек прилежащих мышц и фасции, слабо или умеренно выраженная диффузно-очаговая инфильтрация, причем плотность инфильтрата вблизи имплантата была выше. Клеточный состав воспалительного инфильтрата был полиморфен. В его составе преобладали макрофаги, местами с примесью лимфоцитов, единичных плазматических клеток, эозино-

фильных лейкоцитов (рис. 3). Эозинофильные лейкоциты были единичными и обнаруживались только в отдельных полях зрения (1–5 клеток при ув. $\times 400$). В течение месяца характер инфильтрата изменился на мононуклеарный и был представлен макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Выраженность воспалительной инфильтрации была расценена как минимальная.

Динамика изменения материала имплантируемых образцов в ответ на реакцию окружающих тканей на чужеродный материал не зависела от их состава. Через неделю вокруг всех образцов отмечали слабо выраженную гранулематозную реакцию, присутствовали многоядерные гигантские клетки типа инородных тел (ГКИТ) с признаками фагоцитоза материала имплантата (рис. 4, а, б). Формирования капсулы вокруг имплантатов не выявлено. Также в этом сроке отсутствовали признаки васкуляризации имплантатов.

Через две недели после имплантации в образцах биорезорбируемого высокопористого матрикса (образцы № 1, 2 и 3 – PLA/PCL) выявляли единичные мелкие капилляры в участках формирующейся грануляционной ткани, которые располагались между гранулемами инородных тел по периферии имплантата. При иммуногистохимическом анализе с антителом CD34 наблюдали положительную экспрессию в базальной мембране мелких сосудов, расположенных в толще имплантата (рис. 5), что подтвердило наличие признаков васкуляризации.

Через 4 недели после имплантации отмечена субтотальная гранулематозная реакция с большим количеством гигантских клеток типа инородных тел, с частичным замещением имплантатов фиброзной тканью, что было подтверждено гистохимическим исследованием с окраской по Ван-Гизону. Отмечены

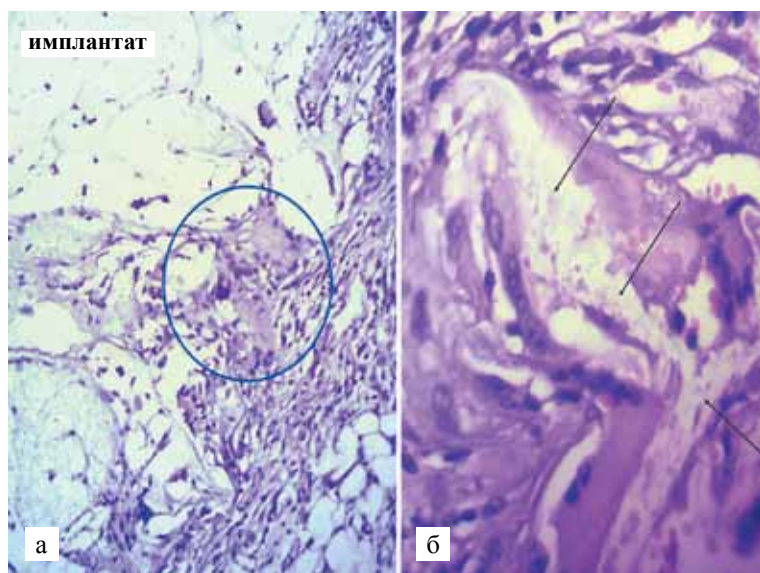


Рис. 4. Морфологическая картина через неделю после имплантации PLA/PCL: а – формирующееся гранулематозное воспаление инородных тел по периферии имплантата PLA/PCL (обведено круглой рамкой), окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$; б – гигантская клетка типа инородных тел с признаками фагоцитоза материала имплантата PLA/PCL (фагоцитированный материал указан стрелками), окраска гематоксилином и эозином; $\times 1000$

Fig. 4. Morphological picture 1 week after PLA/PCL implantation: а – forming foreign body granuloma inflammation on the periphery of the PLA/PCL implant (circled). H&E stain; $200\times$; б – giant foreign body cell with signs of phagocytosis of the PLA/PCL implant material (phagocytosed material is indicated by arrows). H&E stain; $1000\times$

явления васкуляризации (начало васкуляризации со 2-й недели) и формирование тонкой, местами рыхлой соединительно-тканной капсулы вокруг имплантата (рис. 6).

Через 8 недель имплантаты были практически полностью замещены фиброзной тканью, при окраске по Ван-Гизону определяли как наличие диффузно-расположенных коллагеновых волокон с небольшо-

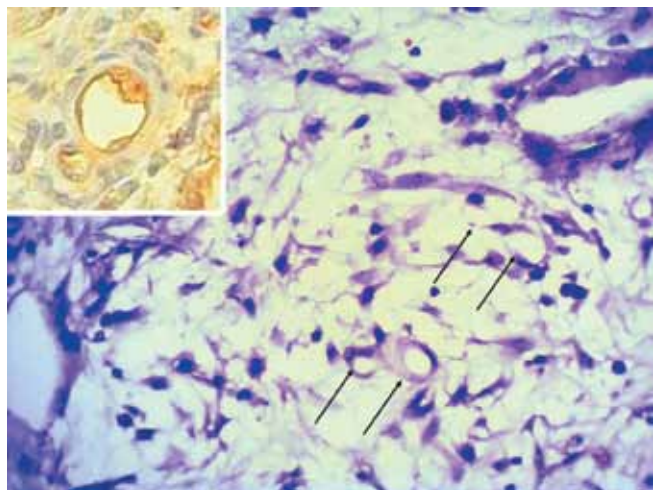


Рис. 5. Морфологическая картина через две недели после имплантации PLA/PCL. Начальные признаки васкуляризации материала имплантата PLA/PCL, образование единичных капилляров (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$. На врезке – капилляр в имплантате (иммуногистохимическое исследование с антителом к CD34)

Fig. 5. Morphological picture 2 weeks after PLA/PCL implantation. Initial signs of vascularization of PLA/PCL implant material, formation of single capillaries (capillaries are indicated by arrows). H&E stain. $400\times$. Inset – capillary in the implant (immunohistochemical study with CD34 antibody)

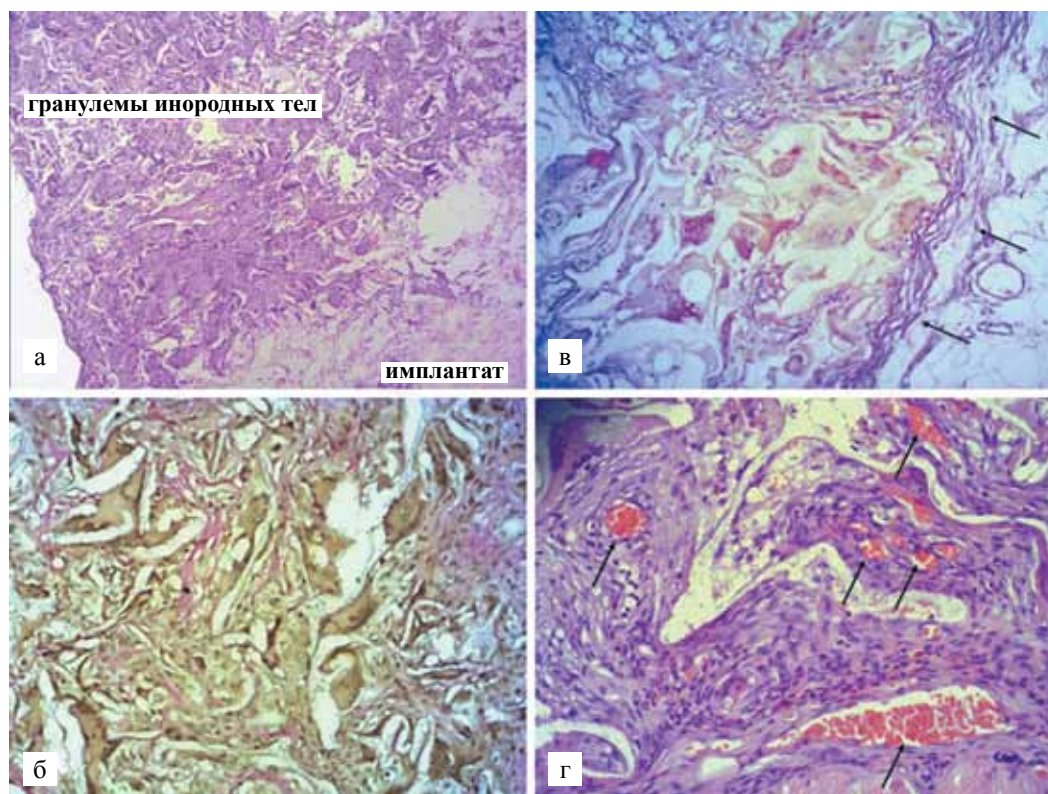


Рис. 6. Морфологическая картина через четыре недели после имплантации PLA/PCL: а – субтотальное замещение имплантата PLA/PCL гранулемами типа инородных тел; окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$; б – частичное замещение имплантата PLA/PCL соединительной тканью; между гранулемами инородных тел располагаются фиброзные волокна, окрашенные в красный цвет; окраска по Ван-Гизону; $\times 400$; в – формирующаяся капсула вокруг имплантата PLA/PCL (указана стрелками); окраска по Ван-Гизону; $\times 400$; г – васкуляризация имплантата PLA/PCL, капилляры и сосуды синусоидного типа (указаны стрелками); окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

Fig. 6. Morphological picture 4 weeks after PLA/PCL implantation: а – subtotal replacement of the PLA/PCL implant by foreign body granulomas; H&E stain; $200\times$; б – partial replacement of the PLA/PCL implant by connective tissue; red-stained fibrous fibers located between the foreign body granulomas; Van Gieson's stain; $400\times$; в – forming capsule around the PLA/PCL implant (indicated by arrows); Van Gieson's stain; $400\times$; г – vascularization of the PLA/PCL implant, sinusoidal capillaries and vessels (indicated by arrows); H&E stain; $400\times$

ми сохранившимися участками гранулематозного воспаления (типа инородных тел) между ними, так и микроучастки очагового фиброзирования. В цитоплазме ГКИТ обнаруживали микрочастицы фагоци-

тированного материала имплантата. Отмечена васкуляризация всего объема имплантатов с выявлением капилляров и тонкостенных сосудов синусоидного типа, с наличием эритроцитов в их просвете. Вокруг

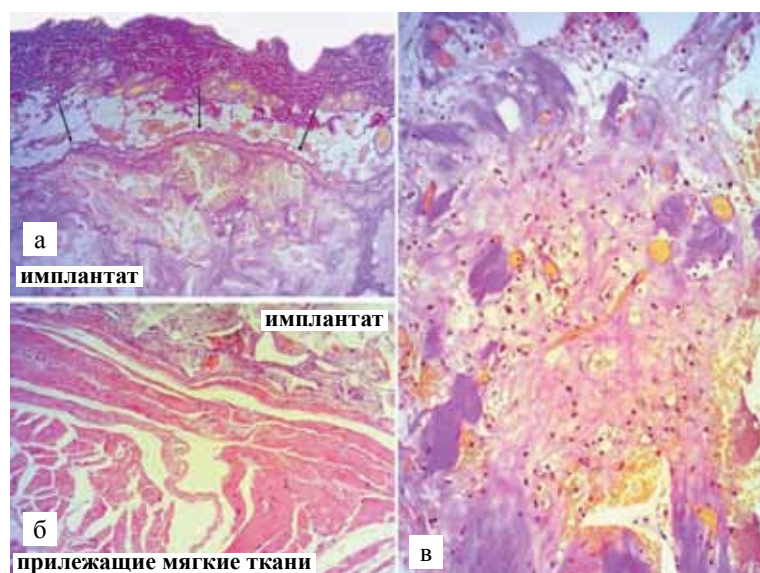


Рис. 7. Морфологическая картина через четырнадцать недель после имплантации PLA/PCL: а – сформированная капсула вокруг имплантата PLA/PCL (указана стрелками); окраска по Ван-Гизону; $\times 100$; б – отсутствие воспалительного инфильтрата в прилежащих к имплантату PLA/PCL мягких тканях; окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$; в – замещение имплантатов PLA/PCL фиброзной тканью при практически полном отсутствии гранулематозного воспаления инородных тел; окраска по Ван-Гизону; $\times 200$

Fig. 7. Morphological picture 14 weeks after PLA/PCL implantation: а – capsule formed around the PLA/PCL implant (indicated by arrows); Van Gieson's stain; $100\times$; б – absence of inflammatory infiltrate in the soft tissues surrounding the PLA/PCL implant; H&E stain; $100\times$; в – replacement of PLA/PCL implants by fibrous tissue with almost complete absence of foreign body granuloma inflammation; Van Gieson's stain; $200\times$

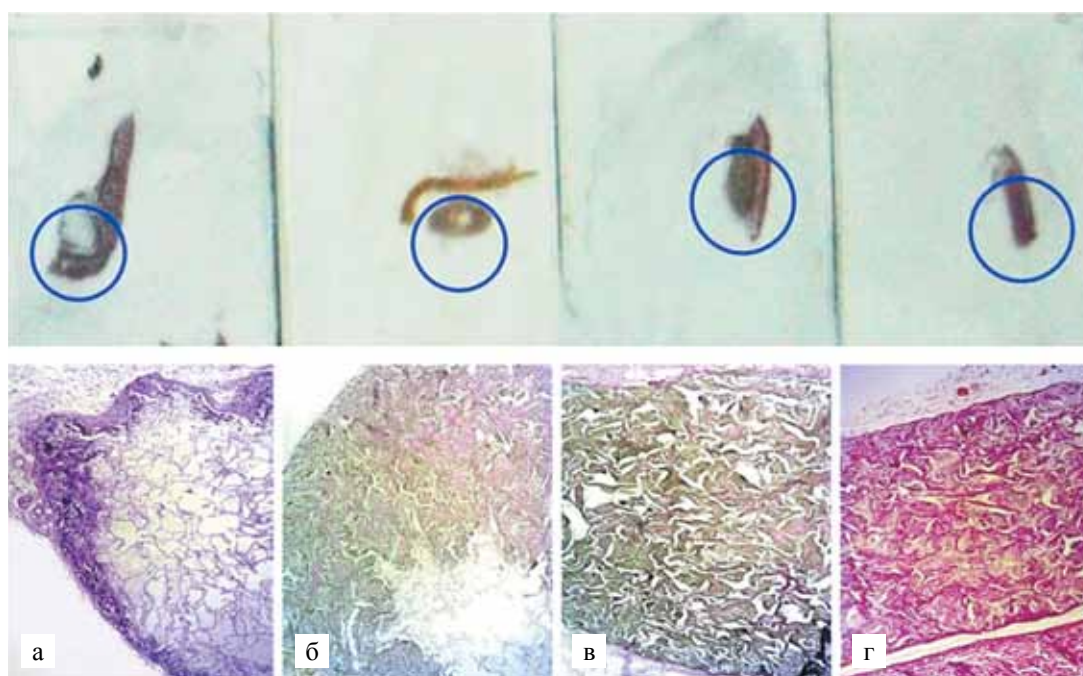


Рис. 8. Динамика морфологических изменений в имплантатах PLA/PCL в сроки от 1 до 14 недель. Верхний ряд – макропрепараты, имплантат с прилежащими мягкими тканями. Нижний ряд – микроскопические препараты (1 неделя – окраска гематоксилином и эозином; остальные препараты – окраска по Ван-Гизону; $\times 100$): а – 1 неделя – краевая гранулематозная реакция инородных тел в имплантате; б – 4 недели – субтотальное замещение имплантата гранулемами инородных тел; в – 8–12 недель – полное замещение имплантата гранулемами инородных тел с формированием фиброзной ткани; г – 14 недель – замещение имплантата фиброзной тканью с единичными гранулемами инородных тел

Fig. 8. Dynamics of morphological changes in PLA/PCL implants in the period from 1 to 14 weeks. Upper row – macro preparations, implant with surrounding soft tissues. Bottom row – microscopic preparations ($100\times$): а – 1 week – marginal granulomatous reaction of foreign bodies in the implant; б – 4 weeks – subtotal replacement of the implant by foreign body granulomas; в – 8–12 weeks – complete replacement of the implant by foreign body granulomas with fibrous tissue formation; г – 14 weeks – replacement of the implant by fibrous tissue with single foreign body granulomas

имплантатов – сформированная тонкая фиброзная капсула, хорошо определяемая как при обзорной микроскопии, так и при окраске по Ван-Гизону.

Через 12 недель имплантаты были полностью замещены фиброзной тканью с четким формированием разнонаправленных пучков коллагеновых волокон с небольшим количеством ГКИТ интерфасцикулярно, с признаками фагоцитоза материала образцов, располагающихся между коллагеновыми волокнами. Хорошо выражены признаки васкуляризации в виде полнокровных капилляров и сосудов синусоидного типа. Перифокальная воспалительная реакция в мягких тканях отсутствовала.

Через 14 недель отмечено полное замещение имплантатов биорезорбируемого высокопористого матрикса (образцы № 1, 2 и 3 – PLA/PCL) фиброзной тканью при практически полном отсутствии гранулематозного воспаления, сохранялись единичные гигантские клетки типа инородных тел между коллагеновыми волокнами. Имплантаты были полностью, на всю толщу, васкуляризированы. Фиброзная капсула сформировалась во всех образцах. Воспаления и обызвествления в образцах и прилежащих мягких тканях не отмечено (рис. 7, 8).

При имплантации силикона (фрагмента силиконовой оболочки грудного имплантата) уже через 2 недели фиброзная капсула была хорошо выражена. Заметим, что в прилежащей к силиконовому имплантату фасции выявлена небольшая диффузная клеточная инфильтрация с преобладанием в инфильтрате эозинофильных лейкоцитов (в отдельных полях зрения обнаруживали до 50 эозинофильных лейкоцитов при ув. $\times 400$), причем на ранних сроках имплантации

(одна неделя) также констатировалась эозинофильная реакция приблизительно такой же выраженности.

Через 8 недель (2 месяца) структура материала имплантата полностью сохранена, нет замещения его фиброзной тканью, практически отсутствует гранулематозная реакция (выявлены только единичные очень мелкие нечеткие макрофагальные гранулемы), не обнаружено признаков васкуляризации.

Через 14 недель (3,5 месяца) капсула сформирована, имплантат по-прежнему полностью сохранен. Гранулематозной реакции инородных тел, признаков васкуляризации, замещения имплантата фиброзной тканью не выявлено. В прилежащих мягких тканях (мышцы, жировая клетчатка, фасции, кожа с подкожной жировой клетчаткой) реактивные воспалительные и экссудативные явления отсутствуют (рис. 9).

Таким образом, реакция местных тканей на имплантацию трех видов образцов разного состава из PLA/PCL, сопровождающаяся процессами резорбции материала, замещением его фиброзной тканью, васкуляризацией и инкапсуляцией, без перифокального воспалительного процесса и изменений реактивного характера, свидетельствует о биосовместимости исследованных материалов.

При использовании силиконового имплантата структура его материала остается неизменной, гранулематозная реакция рассасывания практически не формируется и выявляется по периферии образца в течение нескольких недель. Фиброзирование имплантата не выявлено, но имеется отграничение его хорошо сформированной фиброзной капсулой, которая начинает формироваться на неделю раньше, чем в остальных опытных образцах. В прилежащих мягких

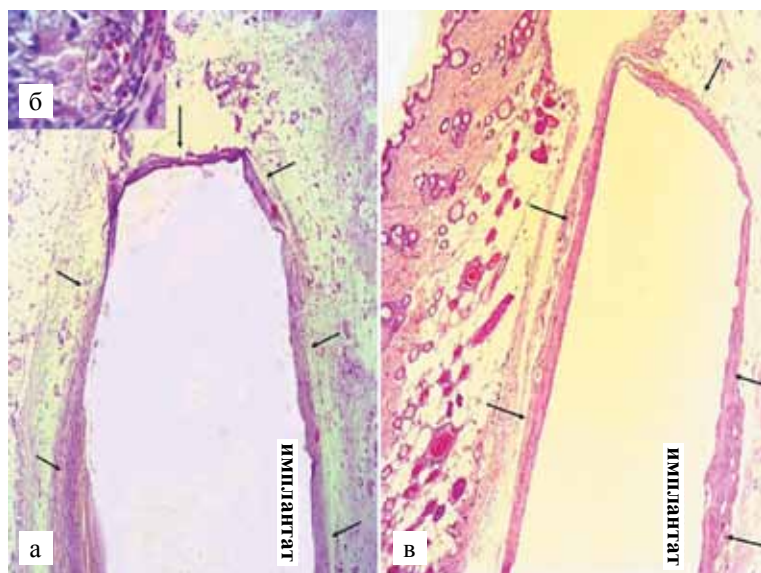


Рис. 9. Морфологическая картина через 4 и 8 недель после имплантации фрагмента силиконовой капсулы грудного имплантата «Ментор»: а – имплантат силиконовый, 4 недели, интактный, с тонкой фиброзной капсулой (указана стрелками); окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$; б – в прилежащих к силиконовому имплантату мягких тканях эозинофильная реакция (эозинофильные лейкоциты обведены круглой рамкой); окраска гематоксилином и эозином; $\times 1000$; в – имплантат силиконовый, 8 недель, интактный, со сформированной фиброзной капсулой (указана стрелками); окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Fig. 9. Morphological picture 4 and 8 weeks after implantation of a fragment of the silicone capsule of Mentor breast implant: а – silicone implant, 4 weeks, intact, with a thin fibrous capsule (indicated by arrows); H&E stain; $100\times$; б – in the soft tissues surrounding the silicone implant, an eosinophilic reaction (eosinophilic leukocytes are surrounded by a round frame); H&E stain; $1000\times$; в – silicone implant, 8 weeks, intact, with formed fibrous capsule (indicated by arrows); H&E stain; $100\times$

тканях длительно наблюдается выраженная реакция эозинофильных лейкоцитов, что может свидетельствовать об аллергическом воздействии материала имплантата на ткани макроорганизма.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное комплексное морфологическое исследование образцов биорезорбируемого высокопористого матрикса (образцы № 1, 2 и 3 – PLA/PCL) с использованием гистохимических и иммуногистохимических методов показало отсутствие различий в клеточных и тканевых реакциях пористых матриксов с разным соотношением полилактида и поликапролактона.
2. В течение первого месяца (со 2–3-й недели имплантации) начинается формирование капсулы вокруг имплантата (PLA/PCL), развитие в периферических отделах имплантата гранулематозной реакции инородных тел, распространяющейся в толщу имплантированного материала, с признаками выраженного фагоцитоза, что свидетельствовало о клеточной биодеградации материала имплантата.
3. Начиная со 2-й недели после имплантации отмечены явления васкуляризации имплантата, что было подтверждено с помощью иммуногистохимического метода. Исследование имплантатов в динамике показало постепенное замещение их фиброзной тканью к 12–14-й неделе и хорошую неоваскуляризацию.
4. Реакция окружающих тканей была идентична во всех образцах (PLA/PCL), слабо выражена, проявлялась очаговым отеком и мелкоочаговой клеточной лимфоидной или лимфоидно-эозинофильной инфильтрацией. В течение месяца после имплантирования отмечено исчезновение перифокальных реактивных изменений.
5. В контрольных образцах с силиконовым имплантатом установлено отсутствие биорезорбции материала, процесс неоваскуляризации не выявлен. Констатирована длительно сохраняющаяся довольно выраженная перифокальная реакция из эозинофильных лейкоцитов, что не позволяет исключить возможность аллергического воздействия материала имплантата на прилежащие ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные работы *in vivo* на мелких животных показывают биобезопасность и высокую биосовместимость лабораторных образцов биорезорбируемого высокопористого матрикса как потенциальных материалов для разработки плевральных имплантатов. Требуется проведение дальнейших исследований с масштабированием лабораторных образцов и детальное изучение динамики биоразложения пористых матриксов *in vivo* на крупных животных. Дальнейшее совершенствование

лабораторных образцов биорезорбируемых высокопористых имплантатов связано с приданием пористым матриксам антибактериальных, биоактивных и рентгенконтрастных свойств.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00006-20-01 от 27.12.2019 г. ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ № 1362 от 25.06.2019) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бозуш ЛК. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М.: Медицина (1979), 296. *Bogush LK. Khirurgicheskoe lechenie tuberkuleza legkikh. M.: Meditsina (1979), 296.*
2. Ямпольская ВД. Экстраплевральный пневмоторакс и олеоторакс при туберкулезе легких. М.: Медгиз (1963), 240. *Yampol'skaya VD. Ekstraplevral'nyy pnevmotoraks i oleotoraks pri tuberkuleze legkikh. M.: Medgiz (1963), 240.*
3. Николаев ИС, Жаднов ВЗ, Терентьева ВМ. Хирургическое лечение больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1987; 6: 45–47. *Nikolaev IS, Zhadnov VZ, Terent'eva VM. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s rasprostranennym destruktivnym tuberkulezom legkikh. Problemy tuberkuleza. 1987; 6: 45–47.*
4. Стойко НГ. Хирургическое лечение легочного туберкулеза. М.: Медгиз (1949), 271. *Stoyko NG. Khirurgicheskoe lechenie legochnogo tuberkuleza. M.: Medgiz (1949), 271.*
5. Малов АА. Экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой в лечении распространенного деструктивного туберкулеза легких: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011, 151. *Malov AA. Ekstraplevral'nyy pnevmoliz s plombirovkoy v lechenii rasprostranennogo destruktivnogo tuberkuleza legkikh. [Dissertation]. M., 2011, 151.*
6. Кекин ЕС. Экстраплевральная пломбировка гемиторакса сухим фибриногеном после резекции легкого у больных туберкулезом. *Проблемы туберкулеза*. 1983; 1: 52–55. *Kekin ES. Ekstraplevral'naya plombirovka gemitoraksa sukhim fibrinogenom posle rezeksii legkogo u bol'nykh tuberkulezom. Problemy tuberkuleza. 1983; 1: 52–55.*
7. Зыков ГА, Свинцов АЕ, Мохирев АИ, Храпцов ВЕ, Князев ОФ. Способ коррекции плевральной полости при частичной резекции легкого. Патент RU 2533969 C1. *Zykov GA, Svincov AE, Mohirev AI, Hramcov VE, Knyazev OF. Sposob korrektsii pleval'noy polosti pri chastichnoy rezeksii legkogo. Patent RU 2533969 C1.*

8. Чудных СМ, Иванов АВ, Малов АА. Видеоассистированный экстраплевральный пневмоллиз в лечении больных деструктивными формами туберкулеза. *Московский хирургический журнал*. 2009; 1 (5): 19–25. Chudnykh SM, Ivanov AV, Malov AA. Videoassistirovannyy ekstraklevral'nyy pnevmoliz v lechenii bol'nykh destruktivnymi formami tuberkuleza. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2009; 1 (5): 19–25.
9. Иванов АВ, Петерсон СБ, Чудных СМ, Кобелевская НВ, Малов АА, Емельянов СИ. Способ хирургического лечения деструктивных форм туберкулеза легких. Патент RUS 2280413 (2004). Ivanov AV, Peterson SB, Chudnykh SM, Kobelevskaya NV, Malov AA, Emel'yanov SI. Sposob hirurgicheskogo lecheniya destruktivnykh form tuberkuleza legkih. Patent RUS 2280413 (2004).
10. Гиллер ДБ, Иванов АВ, Гиллер БМ, Гиллер ГВ, Токаев КВ, Багиров МА и др. Способ операции экстраплеврального пневмоллиза при туберкулезе легких. Патент RUS 2290878 (2006). Giller DB, Ivanov AV, Giller BM, Giller GV, Tokaev KV, Bagirov MA i dr. Sposob operatsii ekstraklevral'nogo pnevmoliza pri tuberkuleze legkih. Patent RUS 2290878 (2006).
11. Агкатцев ТВ, Синицын МВ. Способ операции экстраплеврального пневмоллиза. Патент RU 2448658 C1 (2010). Agkatsev TV, Sinitsyn MV. Sposob operatsii ekstraklevral'nogo pnevmoliza. Patent RU 2448658 C1 (2010).
12. Bertin F, Labrousse L, Gazaille V, Vincent F, Guerlin A, Laskar M. New modality of collapse therapy for pulmonary tuberculosis sequels: tissue expander. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84 (3): 1023–1025. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.013>.
13. Синицын МВ, Агкатцев ТВ, Решетников МН, Позднякова ЕИ, Ицков АВ, Газданов ТА и др. Экстраплевральный пневмоллиз с пломбировкой в лечении больных деструктивным туберкулезом легких. *Хирург*. 2018; 1–2: 54–63. Sinitsyn MV, Agkatsev TV, Reshetnikov MN, Pozdnyakova EI, Itskov AV, Gazdanov TA i dr. Ekstraplevral'nyy pnevmoliz s plombirovkoy v lechenii bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkih. *Khirurg*. 2018; 1–2: 54–63.
14. Красникова ЕВ, Багиров МА, Ловачева ОВ, Попова ЛА, Садовникова СС, Карпина НЛ. Эффективность экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (3): 16–25. Krasnikova EV, Bagirov MA, Lovacheva OV, Popova LA, Sadovnikova SS, Karpina NL. Effektivnost' ekstraklevral'noy plombirovki silikonovym implantom u bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkih i ee vliyanie na funktsional'noe sostoyanie legkih i gazovyy sostav krovi. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019; 97 (3): 16–25. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25>.
15. Севастьянов ВИ, Григорьев АМ, Басок ЮБ, Кирсанова ЛА, Василец ВН, Малкова АП и др. Биосовместимые и матричные свойства полилактидных губок. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (2): 82–90. Sevastianov VI, Grigoriev AM, Basok YB, Kirsanova LA, Vasilets VN, Malkova AP et al. Biocompatible and matrix properties of polylactide scaffolds. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2018; 20 (2): 82–90. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-82-90>.
16. Grigoriev TE, Bukharova TB, Vasilyev AV, Leonov GE, Zagoskin YD, Kuznetsova VS et al. Effect of molecular characteristics and morphology on mechanical performance and biocompatibility of pla-based spongy scaffolds. *BioNanoScience*. 2018; 8 (4): 977–983. doi: <https://doi.org/10.1007/s12668-018-0557-9>.
17. Kim HY, Kim HN, Lee SJ, Song JE, Kwon SY, Chung JW et al. Effect of pore sizes of PLGA scaffolds on mechanical properties and cell behaviour for nucleus pulposus regeneration in vivo. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2017; 11: 44–57. doi: <https://doi.org/10.1002/term.1856>.

Статья поступила в редакцию 8.12.2020 г.
The article was submitted to the journal on 8.12.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-60-74

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ МЕТОДОМ 3D-БИОПЕЧАТИ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ХРЯЩЕВОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.В. Аргучинская¹, Е.Е. Бекетов¹, Е.В. Исаева¹, Н.С. Сергеева^{2, 3}, П.В. Шегай⁴,
С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн⁴

¹ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба –

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена –

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

3D-биопечать – динамично развивающаяся технология тканевой инженерии и регенеративной медицины. Основным преимуществом данного метода является возможность воспроизведения заданной геометрии и структуры скаффолда как в отношении формы тканеинженерной конструкции, так и распределения ее компонентов. Ключевым фактором биопринта являются биочернила – биосовместимый материал, имитирующий внеклеточный матрикс с инкорпорированными в него клетками. Для соответствия всем предъявляемым требованиям биочернила должны включать в себя не только основной компонент, но и другие составляющие, обеспечивающие пролиферацию, дифференцировку клеток и функционирование тканевой конструкции в целом. Целью обзора является анализ свойств, возможностей и ограничений в использовании наиболее распространенных материалов для биопринта скаффолдов хрящевой ткани.

Ключевые слова: регенеративная медицина, тканевая инженерия, хрящевая ткань, биоматериалы, гидрогель, 3D-биопечать, скаффолд.

MATERIALS FOR CREATING TISSUE-ENGINEERED CONSTRUCTS USING 3D BIOPRINTING: CARTILAGINOUS AND SOFT TISSUE RESTORATION

N.V. Arguchinskaya¹, E.E. Beketov¹, E.V. Isaeva¹, N.S. Sergeeva^{2, 3}, P.V. Shegay⁴,
S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin⁴

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russian Federation

² Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

3D Bioprinting is a dynamically developing technology for tissue engineering and regenerative medicine. The main advantage of this technique is its ability to reproduce a given scaffold geometry and structure both in terms of the shape of the tissue-engineered construct and the distribution of its components. The key factor in bioprinting is bio ink, a cell-laden biocompatible material that mimics extracellular matrix. To meet all the requirements, the bio ink must include not only the main material, but also other components ensuring cell proliferation, differentiation

Для корреспонденции: Бекетов Евгений Евгеньевич. Адрес: 249036, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, д. 4.
Тел. (960) 523-64-49. E-mail: beketov.ee@yandex.ru

Corresponding author: Evgeny Beketov. Address: 4, Koroleva str., Obninsk, 249036, Kaluga Oblast, Russian Federation.
Phone: (960) 523-64-49. E-mail: beketov.ee@yandex.ru

and scaffold performance as a whole. The purpose of this review is to describe the most common materials applicable in bioprinting, consider their properties, prospects and limitations in cartilage restoration.

Keywords: regenerative medicine, tissue engineering, cartilage tissue, biomaterials, hydrogel, 3D bioprinting, scaffold.

ВВЕДЕНИЕ

Хрящевая ткань опорно-двигательного аппарата подвергается большим механическим нагрузкам, легко повреждается, а вследствие отсутствия в ней кровеносных и лимфатических сосудов медленно восстанавливается. Дефекты хряща часто вызваны травмами, возрастными метаболическими нарушениями, врожденными заболеваниями и рядом других факторов, в частности эндокринными патологиями и злокачественными новообразованиями. Восстановление поврежденного хряща остается серьезной медицинской проблемой, новые варианты решения которой может предоставить современная тканевая инженерия.

В последние годы в тканевой инженерии все большее распространение получает 3D-биопечать. Преимущество технологии заключается в возможности формировать тканеинженерные конструкции (скаффолды) с заданной геометрией и структурой. Среди основных методов 3D-биопринтинга выделяют экструзионный, струйный и лазерный. Наиболее используемой технологией сегодня является экструзионная 3D-биопечать. Одно из ее основных преимуществ – возможность изготовления конструкций с высокой плотностью клеток и использование при печати нескольких компонентов [1–4], которое стало возможным благодаря разработке 3D-биопринтеров с несколькими печатающими головками (диспенсерами).

Для изготовления скаффолдов посредством биопринтинга используется особый класс биоматериалов – биочернила. Понятие «биочернила» впервые было использовано в 2003 году [5] и в настоящее время подразумевает под собой раствор или гидрогель с клетками [4, 6]. Компоненты биочернил классифицируют, исходя из их роли в создании скаффолда [7, 8]. Так, жертвенные (опорные) материалы необходимы для поддержки конструкции во время печати до полной полимеризации основного материала, в частности при формировании в скаффолде каналов и полостей. Другие группы компонентов – структурные (придают скаффолду дополнительную жесткость, модифицируют пористость и т. д.). И наконец функциональные составляющие, обеспечивающие условия для пролиферации, дифференциации и синтетической активности клеток.

Разработка материалов, подходящих для использования в качестве биочернил, является специальной задачей. Эти материалы должны подходить как для

процесса печати, так и последующего «созревания» скаффолда с инкорпорированными клетками. Для этих целей уже апробирован ряд природных биоматериалов, включая альгинат [9–16], желатин [17–23], коллаген [24–30], гиалуроновую кислоту (ГК) [17, 31–34], фиброин шелка [20–22], хитозан [31, 35, 36] и агарозу [37, 38]. Достаточно широко применяются и синтетические материалы, такие как поликапролактон [9, 22, 39–42] и полилактид [43–45].

Основная роль биоматериала в регенерации тканей заключается в поддержке функционирования клеток. Так, материалы для создания скаффолда должны обеспечивать транспорт газов, питательных веществ и регуляторных факторов, чтобы сделать возможным выживаемость, пролиферацию и дифференцировку клеток. Кроме того, они должны подвергаться биологической деградации с контролируемой скоростью, близкой к скорости регенерации замещаемой ткани, и быть нетоксичными и неиммуногенными. И, наконец, они должны служить не только опорной структурой для клеток, но и обеспечивать механическую прочность тканевой конструкции в целом, сделать возможным ее фиксацию в зоне имплантации.

Идеальным образцом такого материала является природный внеклеточный матрикс (ВКМ), имитировать основные свойства которого и должны скаффолды. Микросреда ВКМ обеспечивает не только физическую поддержку адгезии клеток, но и сигналы, которые регулируют жизненный цикл, метаболизм и их дифференцированное состояние. ВКМ является основным источником и проводником биохимических и биомеханических сигналов для обеспечения организации и функционирования ткани в целом [46]. ВКМ – многокомпонентная система матричных макромолекул, состав и структура которых специфичны для каждого вида ткани. Основными компонентами ВКМ являются волокнообразующие белки, такие как коллагены, эластин, фибронектин, ламинины, гликопротеины, протеогликаны и гликозаминогликаны [47]. В большинстве тканей основной фибриллообразующей составляющей ВКМ является коллаген I типа, а в хрящевой ткани – коллаген II типа [47].

В аспекте 3D-биопечати большинство природных полимеров обладают недостаточными механическими свойствами и слабой деградацией. Синтетические полимеры, напротив, имеют хорошие механические свойства, но не содержат макромолекул, обычно присутствующих в живых тканях. Поэтому перспективным является использование различных комбинаций этих материалов. Синтетические полимеры часто

добавляют в гели в виде гранул или микроволокон. В то же время многие авторы отмечают, что одно-временная печать природными и синтетическими полимерами затруднена из-за несовместимости оптимальных температур: температура печати синтетическими полимерами находится в диапазоне от 100 до 240 °C, а биогелями – от 4 до 30 °C [9, 15, 25].

Целью настоящего обзора является освещение биоматериалов и их комбинаций, используемых преимущественно для восстановления хрящевой ткани. В то же время представленные материалы могут быть использованы при восстановлении большинства мягких тканей.

1. ОСНОВНЫЕ ПРИРОДНЫЕ КОМПОНЕНТЫ БИОЧЕРНИЛ

Наибольшее распространение в качестве основного компонента биочернил, ввиду определенного сходства с ВКМ, получили природные полимеры: агароза, альгинат, гиалуроновая кислота, желатин, коллаген, фиброин и хитозан.

Агароза. Это полисахарид, получаемый из красных и бурых водорослей, который состоит из чередующихся остатков β -D-галактопиранозы и 3,6-ангидридо- α -L-галактопиранозы. Она широко используется в молекулярной биологии и тканевой инженерии благодаря способности к обратимому гелеобразованию. При этом температура перехода раствор–гель и гель–раствор, как и в случае большинства гидрогелей, зависит не только от концентрации исходного раствора, но и от молекулярной массы полимера [48]. К недостаткам агарозы, как основы для биочернил, можно отнести отсутствие условий для поддержания роста клеток [49, 50] и низкую скорость биodeградации [48]. Поэтому агарозу рекомендуют использовать только в качестве жертвенного материала, например, для создания микроканалов при васкуляризации скаффолдов [38].

Альгинат. Это полисахарид, получаемый из бурых водорослей. Он состоит из гиалуроновой и маннуроновой кислот [51]. Этот полимер хорошо поддерживает рост клеток [52] и сравнительно недорог. Материал хорошо растворяется в воде и полимеризуется двухвалентными катионами, такими как кальций и барий, в результате реакций ионного обмена [10, 44]. Однако биосовместимость альгината ниже, чем у природных полимеров животного происхождения, таких, например, как желатин [53]. Альгинатные гидрогели разлагаются путем высвобождения сшивающих гель катионов или разложением основной цепи путем гидролиза гликозидных связей [54]. Основным недостатком альгината считаются его низкие биомеханические свойства, затрудняющие процесс печати [16].

Хитозан. Хитозан – природный полисахарид, получаемый из щелочного N-деацетилированного хитина членистоногих [55]. Микрофибриллы хитина – основные структурные компоненты в экзоскелете ракообразных и насекомых. Также он входит в состав клеточных стенок грибов и дрожжей [56]. Гидрофильная структура хитозана способствует адгезии и пролиферации практически всех типов клеток [57]. Скорость разложения хитозана в сравнении с природными полимерами животного происхождения, такими как коллаген, желатин и фибрин, относительно низкая [57] и зависит как от степени его деацетилирования, так и от его молекулярной массы [58]. В целом время полудеградациии в организме превышает 30 дней [59]. Известно также, что этот полимер биосовместим, обладает противомикробными свойствами, низкой токсичностью и иммуногенностью, и как следствие, представляет интерес в качестве материала для создания скаффолдов [60–62].

Гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой несulfатированный гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся дисахаридных фрагментов N-ацетил-d-глюкозамина и d-глюкуроновой кислоты [63], и встречается почти во всех видах соединительной ткани [64]. В организме она поддерживает ряд таких биологических процессов, как рост, миграция и дифференцировка клеток [65]. Ее получают путем экстракции из тканей животных (как правило, петушиных гребней) или биотехнологическим путем – как продукт синтеза модифицированных бактерий рода *Streptococcus* или *Pasteurella* [64]. Благодаря большому содержанию карбоксильных и гидроксильных групп ГК является высокогидрофильным соединением, поэтому способна образовывать в водных растворах гелеобразную структуру в результате межмолекулярного взаимодействия линейных макромолекул [63]. Однако как материал для 3D-печати ГК имеет ограничения из-за слабых механических свойств, медленного гелеобразования и слишком короткого периода биodeградации [66, 67]. Поэтому в биочернилах она обычно используется в сочетании с другими материалами, например, альгинатом [68], желатином [33], коллагеном [34].

Коллаген. Коллаген является основным структурным белком большинства видов соединительных тканей, обеспечивая поддержание биологической и структурной целостности ВКМ. Коллаген обладает низкой иммуногенностью, хорошей биосовместимостью, способностью к биodeградации, а также регуляторными функциями в отношении адгезии, миграции и дифференцировки клеток [69]. При 37 °C он формирует гидрогель, имеющий структуру тройной спирали [70]. Коллаген характеризуется относительно низкими механическими свойствами, однако вследствие высокой биосовместимости явля-

ется одним из наиболее часто используемых компонентов скаффолдов [26–29]. Однако большая часть коммерческих препаратов коллагена иммуногенна, что требует использования для тканевой инженерии высокоочищенных его вариантов.

Желатин. Этот белок является продуктом денатурации коллагена и не отличается от последнего по аминокислотному составу [20]. Желатин может быть получен из костей, сухожилий или кожи животных путем кислотного или основного гидролиза [71]. Несмотря на сходство с коллагеном по химическому составу, он лишен антигенных и иммуногенных свойств [72]. Время деградации *in vivo* желатина, сшитого глутаровым альдегидом, по некоторым данным, составляет около 3 недель [73]. Желатин часто используется при биопечати в качестве основного или в комбинации с другими биоматериалами [20, 22, 33]. Наибольшее распространение получили его модифицированные формы, например, желатин-метакрилат (GelMA), который достаточно быстро полимеризуется под действием УФ, позволяя в полной мере использовать возможности 3D-печати [17, 33, 37].

Фиброин шелка. Он является природным макромолекулярным белковым полимером с хорошей биосовместимостью, подходящими для печати механическими свойствами и способностью к биodeградации [74]. Белок фиброина формирует слои антипараллельных бета-листов [75]. В зависимости от источника шелка молекулярный состав и структура фиброина могут варьировать. Так, шелк, образуемый тутовым шелкопрядом, состоит из двух основных белков – серицина и фиброина. Фиброин является структурным центром шелка, а серицин – окружающий его клейкий компонент [75]. Гелеобразование

фиброина шелка можно индуцировать в водных его растворах высокой температурой, снижением pH, обработкой ультразвуком, замораживанием; описано и его электрогелеобразование с формированием конформации β -структуры, которая физически сшивает и стабилизирует гель [74]. Получена и модификация фиброина шелка метакрилатом [76]. Шелк разлагается *in vivo* протеолитическими ферментами медленно (обычно в течение года) [77] и обладает хорошими с точки зрения биопечати механическими свойствами [78].

Описанные выше материалы активно используются в биомедицинских исследованиях по всему миру, о чем свидетельствует анализ публикаций, доступных в базе данных PubMed (рис. 1). Необходимо отметить, что основной объем экспериментальных работ, касающихся скаффолдов для замещения хрящевой ткани, проведен с использованием коллагена: частота его применения была стабильно высокой в течение первых 15 лет XXI века. Однако в последние 5 лет ситуация изменилась: авторы отдают предпочтение альтернативным вариантам основного компонента тканеинженерных конструкций, в частности, хитозану и фиброину (рис. 2). Обращает на себя внимание и снижение частоты применения агарозы в последние годы, что может быть связано с ее слабыми матричными для клеток свойствами и крайне низкой скоростью биodeградации. Подобная тенденция может стать характерной и для ГК и альгината в последующие 5 лет. В целом можно отметить, что представленные на рис. 2 материалы (за исключением агарозы) в последние 5 лет используются примерно с одинаковой частотой (от 6,3 до 8,3% от всего количества исследований).

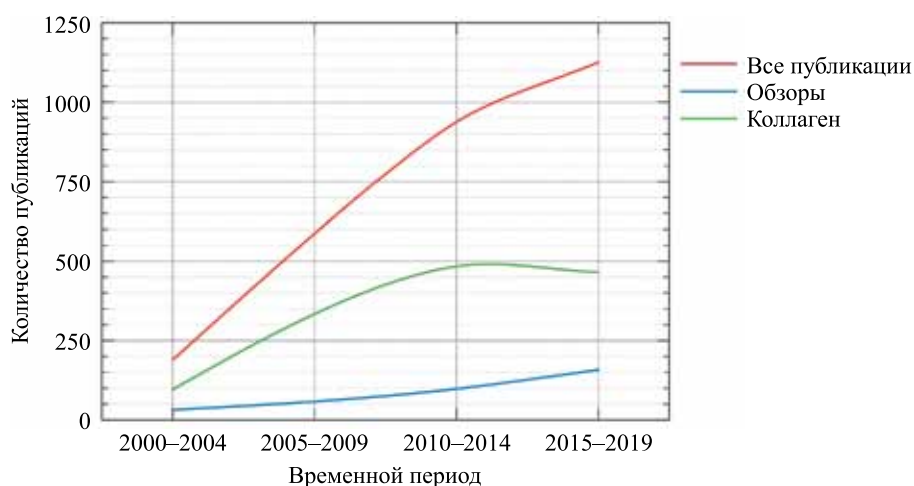


Рис. 1. Количество публикаций о создании тканеинженерных конструкций для замещения хрящевой ткани с 2000-го по 2019 г.

Fig. 1. Number of publications (from 2000 to 2019) on creation of tissue-engineered constructs for cartilage replacement

2. МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ БИОЧЕРНИЛА

Очевидно, что использование только одного материала в качестве биочернил не может обеспечить всех механических и функциональных свойств, которые необходимы для получения полноценных тканеинженерных конструкций (ТК), поэтому скаффолды в последние годы формируют с использованием комбинации нескольких материалов.

Достаточно часто используется комбинация фиброина шелка и желатина [20, 21, 22, 79]. Фиброин шелка выступает в качестве структурного материала, обеспечивающего механические свойства геля и его биodeградацию, а желатин придает необходимую для биопечати вязкость исходному раствору и упругость скаффолду после полимеризации. С точки зрения облегчения экструзии, прочности геля в сочетании с его цитосовместимостью, хорошие результаты показало следующее соотношение компонентов различных сортов шелка и желатина: Bombyx mori 1,5%, Philosophamia ricini 1,5% и желатина 7% [22]. Авторы отметили, что концентрации желатина выше 9% и шелка выше 2% создавали слишком высокую вязкость и чрезмерное давление при печати. Концентрация желатина ниже 5% обеспечивала недостаточную вязкость, а фиброина шелка – менее 1% приводила к слишком медленному гелеобразованию. Соотношение шелка и желатина 1 : 2 (6,9%) обеспечивало оптимальные механические свойства (по модулю сжатия), скорость деградации, а также микросреду для пролиферации, дифференцировки клеток и формирования хрящевой ткани [20]. Wu et al., изменяя процентное соотношение фиброина шелка в гидрогеле на основе желатина (30%) и нано-гидроксипатита (3%), установили, что концентрация фиброина шелка

10% обеспечивает лучшие механические свойства скаффолду (модуль упругости при растяжении составил 10,6 МПа) [21]. С возрастанием содержания фиброина шелка увеличивалось количество водородных связей между молекулами, и как следствие, степень сшивания фибрилл; скорость биodeградации при этом закономерно снижалась. Необходимо отметить, что, по оценке Ke et al. [39], нативный хрящ человека имеет модуль упругости 14,7 МПа, что близко к значениям, полученным в вышеописанной работе.

Комбинации желатина с ГК были исследованы в работах Sakai et al. [17, 33]. Авторы показали, что содержание GelMA и метакрилированной ГК определяло поведение клеток в скаффолде. Так, в скаффолдах с содержанием желатина 1 и 2% vs 3 и 5% наблюдали более выраженное подавление клеточного роста. В данных работах использовали только модифицированные варианты желатина и ГК. Добавление метакрилатных групп делало материал пригодным для быстрого сшивания и, несмотря на достаточно низкую концентрацию желатина, создавало стабильную при физиологических температурах структуру гидрогеля, по механическим свойствам приближающуюся к свойствам нативного гиалинового хряща. Сходным образом была исследована комбинация тиолированной ГК с метакрилированным коллагеном [34]. Оптимальным для биопечати, по мнению авторов, является соотношение коллаген/ГК 3 : 1 с концентрациями 6 и 2% соответственно. Хотя и другие варианты формуляции (2 : 1 и 4 : 1) демонстрировали близкие механические свойства и были способны поддерживать жизнеспособность клеток так же, как и соотношение гелей 3 : 1. Однако при таких соотношениях компонентов у гелей выявились

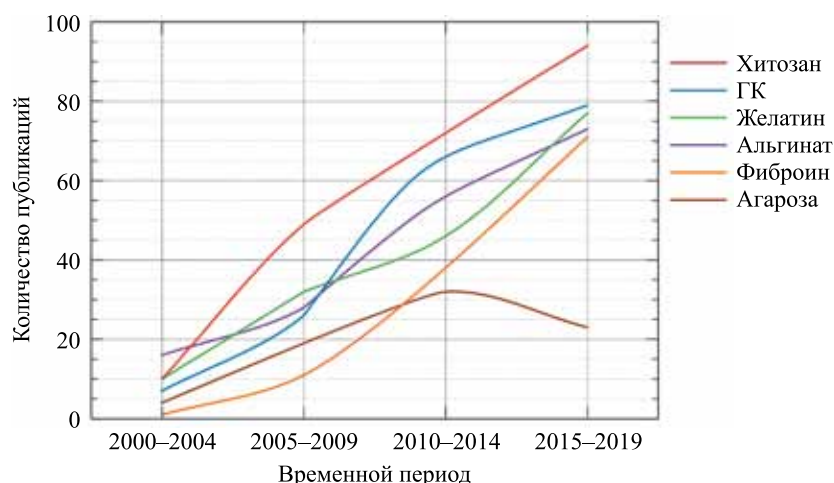


Рис. 2. Количество публикаций (только экспериментальные исследования) по использованию ряда биоматериалов для создания скаффолдов хряща с 2000-го по 2019 г.

Fig. 2. Number of publications (experimental studies only, from 2000 to 2019) on the use of a range of biomaterials for creation of cartilage scaffolds

и определенные недостатки. Так, при соотношении 4 : 1 образование коллагеновых пучков в растворе наблюдалось уже при комнатной температуре, что, по мнению авторов, связано с избыточной концентрацией коллагена. Формуляция 2 : 1, напротив, характеризовалась недостаточным количеством этого материала для взаимодействия клеток.

Часто тестируемой комбинацией материалов является пара «хитозан–коллаген» [24, 25]. Исследование *in vitro* показало биосовместимость скаффолдов на основе этих материалов: они поддерживали адгезию зрелых хондроцитов, их распространение по поверхности и внутри ТК, обеспечивая высокий уровень их жизнеспособности. Кроме того, было показано, что количество хитозана в составе скаффолда – тот параметр, который напрямую влияет на размер пор и его морфологию [24]. Включение гиалуроновой кислоты в скаффолд из хитозана усиливало продукцию ВКМ хряща, пролиферацию хондроцитов и клеточную адгезию к поверхностям каркаса [31].

Одним из наиболее доступных и изученных вариантов остаются скаффолды на основе альгината [9, 37]. Исследования Daly et al. [37] показали, что альгинатный и агарозный гидрогели поддерживали образование гиалино-подобного хряща в большей степени, чем GelMA, о чем свидетельствует выраженное окрашивание новообразованных тканей на коллаген типа II. С другой стороны, GelMA в большей мере обеспечивал образование фиброзного хряща, что подтверждается выявлением в скаффолдах более высоких количеств коллагена типа I. Высокие уровни жизнеспособности клеток (~80%) сохранялись во всех скаффолдах после печати при использовании в качестве биочернил вышеуказанных компонентов. GelMA в данной работе показал наилучшую пригодность для печати, создавая структуры с большей точностью, чем альгинатные и агарозные биочернила. В ТК на основе альгината и коллагена наблюдалось гомогенное распределение хондроцитов, повышение в них экспрессии специфичных для хряща генов, а именно *Acan*, *Sox9* и *Col2a1* и снижение экспрессии *Colla1*, что доказывало сохранение фенотипа хондроцитов [9].

В качестве компонентов биочернил возможно использование децеллюляризованного ВКМ, который обеспечивает естественное микроокружение для клеток. К преимуществам такого компонента можно отнести: наличие биохимических сигналов исходного нативного ВКМ, правильные пропорции белков, а также способность избирательно поддерживать адгезию и пролиферацию клеток конкретной ткани или органа. В недавно опубликованной работе Басок и соавт. был получен микродисперсный тканеспецифический матрикс из децеллюляризованного суставного хряща свиньи, который сохранял морфофункциональные свойства ВКМ [80, 81]. Авторы показали,

что такой матрикс способен поддерживать адгезию, пролиферацию и хондрогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток.

3. МАТЕРИАЛЫ, УСИЛИВАЮЩИЕ ЖЕСТКОСТЬ СКАФФОЛДОВ

3.1. Каркасные материалы

Каркасные материалы служат для придания жесткости конструкции. При этом они должны быть биосовместимыми или, по крайней мере, биоинертными и обладать низкими темпами деградации в организме. В качестве каркасных материалов обычно используются синтетические полимеры, такие как поликапролактон (PCL), полилактид (PLA), полигликолевая кислота (PGA), сополимер молочной и гликолевых кислот (PLGA) [39, 40, 82, 83].

Наиболее часто используемым полимером для трехмерных пористых скаффолдов является PCL. Это линейный алифатический сложный полиэфир, получаемый путем полимеризации с раскрытием кольца ϵ -капролактона [84]. Он является биоразлагаемым, но более стабильным, чем PLA, поскольку является полукристаллическим и гидрофобным [85, 86]. Pati et al. [82] использовали PCL для поддержки децеллюляризованной жировой ткани, инкрустированной мезенхимальными стволовыми клетками. Объем конструкции длительное время оставался постоянным благодаря тому, что PCL-каркас сохранял свою структуру во время процесса ремоделирования ткани. Shim et al. [87] также использовали опору из PCL при создании скаффолда с ателоколлагеном и надмолекулярной ГК для реконструкции остеохондральных дефектов в коленных суставах кроликов. PCL уже получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для клинического использования [88].

PLA – это термопластичный сложный полиэфир, который получают из кукурузы, сахарного тростника, пшеницы или риса, что делает его доступным и недорогим [89]. PGA – синтетический полимер гликолевой кислоты [90]. PGA обладает большей кристаллическостью в сравнении с PLA, поскольку не содержит метильной боковой цепи, однако PLA является более гидрофобным [91].

Еще одним каркасным материалом является синтетический сополимер PLGA (обычно 75% молочной кислоты и 25% гликолевой кислоты) [92]. Это также биосовместимый материал, который разлагается до нетоксичных продуктов (H_2O и CO_2 [93]). PLGA, как и PCL, уже получил одобрение FDA для клинического использования [88].

Основной недостаток описанных выше синтетических полимерных материалов в аспекте 3D-принтинга заключается в необходимости поддержания

высокой температуры при их печати (от 100 до 230 °C), что затрудняет их использование совместно с гидрогелями с клетками. Одним из вариантов создания композиционных скаффолдов является тактика двухэтапной печати: сначала пластика, а потом гидрогеля. Так, в недавно проведенном исследовании Kaue et al. [83] использовали систему с двумя дозаторами – для печати отдельно PCL и гидрогеля альгинат/коллаген с хондроцитами: печать гидрогеля осуществляли в каналы из PCL после остывания последнего. Таким образом, была получена тканевая конструкция трахеи, которую имплантировали новозеландским кроликам. Авторы показали, что такой скаффолд индуцирует образование хряща, сохраняя целостность. Необходимо отметить, что авторы отделили гидрогель с хондроцитами от просвета трахеи промежуточной мембраной. В отсутствие такого разделения наблюдалась склонность к воспалению, ограничению роста хряща и стенозу. PCL и гидрогель был использован еще в одной работе по изготовлению скаффолда трахеи [39]. Авторы получили скаффолды, которые имели механические свойства, аналогичные нативному хрящу трахеи и гладкомышечной ткани. Izadifar et al. [10] сформировали конструкции из содержащего клетки альгинатного гидрогеля в каналах, созданных между нитями PCL в каждом слое. Этот подход продемонстрировал возможность создания скаффолда с необходимой геометрией и высоким уровнем выживаемости клеток. Аналогичной по способу печати была работа Romanazzo et al. [40]. Жизнеспособность клеток в полученных скаффолдах варьировала в пределах от 70 до 90% [10, 40].

Описаны и другие возможности оптимизации механических свойств скаффолдов, получаемых 3D-печатью. Так, добавление различных наночастиц (наносиликатов, галлазитовых нанотрубок, наноцеллюлозы, графена) в ТК повышает их жесткость и биологическую активность [16, 94, 95, 96]. Так, добавление в гидрогель из альгината, метилцеллюлозы и галлазитовых нанотрубок в концентрации от 20 до 40 мг/мл увеличивало прочность на растяжение пропорционально в два раза (со 164 до 381 кПа), а напряжение сжатия – в 1,5 раза (с 426 до 648 кПа) [16].

Механические свойства биочернил с различными пропорциями хитозана, желатина и гиалуроновой кислоты возрастали при добавлении графена [94, 97, 98]. Показано, что содержание графена 0,06% в наибольшей степени способствует формированию пористой структуры скаффолда, равно как и высокому значению модуля сжатия. Необходимо отметить, что зависимость механических свойств каркаса от концентрации графена оказалась нелинейной. Графен может быть использован и в форме порошка: Saugar et al. [97] показали, что добавление 0,5% графена увеличивало предел прочности при растяжении и модуль упругости метакрилизованного хитозана

более чем на 67 и 40% соответственно, а также улучшало адгезию и пролиферацию фибробластов L929. Xavier et al. изучили биочернила на основе GelMA с добавлением 2% наносиликата [98]. Наносиликат (пропорционально своей концентрации) повышал механическую прочность скаффолда, а наносиликат-лапонит (разлагается на легко выводимые организмом магний, ортокремниевую кислоту и литий) облегчал процесс выведения продуктов биодеградации скаффолда.

Часто используемым вариантом усиления жесткости скаффолда на основе биочернил являются целлюлоза и метилцеллюлоза [11–13, 95, 96, 99]. Так, Müller et al. [99] использовали коммерческие биочернила на основе альгината натрия и наноцеллюлозы для 3D-печати хряща. Добавление наноцеллюлозы улучшало качество биопечати. Однако этот компонент оказывал негативное влияние на пролиферацию клеток. Эти данные подтверждены в публикации по применению наноцеллюлозных гидрогелей для хряща ушной раковины: средняя жизнеспособность клеток после окончания биофабрикации не превышала 68,5–76,9% [95]. Добавление к гидрогелям метилцеллюлозы повышало эластичность и стабильность скаффолдов, а также их микропористость [13]. Кроме того, это оказалось одним из оптимальных подходов для достижения более высокого значения упругости гидрогеля, выходящего из печатающей иглы, что открывает возможность процесса печати многослойных конструкций большого размера [96].

Дополнительным вариантом улучшения жесткости готовых конструкций может быть добавление к гидрогелям для печати микроволокон PCL и PLA. Так, микроволокна PCL успешно использовались Daly et al. [34]. Narayanan et al. использовали биочернила с нановолокнами PLA (0,5%) при конструировании тканей мениска [44]. Можно также отметить, что гранулы PCL формируют вокруг себя кластеры из клеток, способствуя их выживаемости и пролиферации в скаффолде [100].

3.2. Жертвенные компоненты

Использование жертвенных компонентов при формировании скаффолда – одна из ключевых техник биопечати сегодня. Сочетание при печати основного гидрогеля с инкорпорированными клетками и жертвенного материала позволяет как обеспечивать временную поддержку основного гидрогеля до его полной полимеризации, так и формировать ниши и каналы, имитирующие кровеносные сосуды, ответственные за доступ газов и питательных веществ [30, 38, 101–106]. Основные требования к жертвенному материалу – полная утилизация из скаффолда в заданные сроки и отсутствие цитотоксичности продуктов его распада. В литературе описаны различные

материалы, применяемые для этой цели. Так, Lee et al. [105] использовали желатин для формирования в скаффолде из коллагена каналов просветом до 1 мм. Bertassoni et al. [38] разработали аналогичную стратегию для построения сосудистой сети, используя агарозный гель. В ряде работ в качестве жертвенного материала использован коммерческий продукт Pluronic F-127 [30, 101, 103]. В частности, с применением этого компонента удалось сформировать макропоры в скаффолде из нановолокнистого коллагена [30]. Fitzsimmons et al. обнаружили, что Pluronic F-127 имеет преимущество перед желатином в качестве жертвенного материала для создания васкуляризованных тканей благодаря однородности нити во время печати и большому модулю сжатия [101]. Описано использование в качестве жертвенного материала нитей из поливинилового спирта [102] и альгината [104]. Кроме нитей, жертвенный материал может быть в форме микросфер, обеспечивая скаффолду контролируемую микропористость [106, 107].

4. МЕХАНИЗМЫ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ МАТЕРИАЛОВ ПРИ 3D-ПЕЧАТИ

Большинство используемых для биопечати материалов исходно находятся в состоянии растворов или суспензий и для формирования в скаффолде упругого геля должны пройти этап полимеризации (сшивки, cross-linking), которую, в зависимости от дизайна эксперимента, архитектуры и геометрии скаффолда, начинают до печати, в ее процессе или после завершения формирования каждого слоя. Контролируемое сшивание разных материалов обеспечивается разными физическими и химическими воздействиями – светом, температурой, концентрацией ионов, pH и др.

Наиболее физиологичным для коллагена является «температурный» тип полимеризации, которая спонтанно происходит при повышении температуры раствора до 20 °C [30]. В этих случаях экструзию осуществляют холодным раствором (+4... +8 °C), а платформу, на которую происходит печать, подогревают до 25–35 °C [108]. Полимеризацию коллагена можно индуцировать и понижением pH раствора [109], однако это может негативно влиять на жизнеспособность клеток в сформированном скаффолде [108, 110].

Одним из новых вариантов контролируемой полимеризации коллагена с другими материалами является использование генипина [1, 24, 25, 111, 112]. Механизм сшивания генипином обусловлен несколькими реакциями нуклеофильного замещения, в которых участвуют разные сайты молекул коллагена [25]. В частности, показано, что для получения оптимальных механических, структурных и биологических свойств скаффолда для замещения хрящевых дефектов на основе коллагена и хитозана рекомендуется

концентрация генипина на уровне 1% [25]. После сшивания коллаген и хитозан образуют макропористый слой, в котором хондроциты сохраняют жизнеспособность, в основном в областях, прилегающих к порам [24]. Сшивка генипином также возможна для формирования скаффолдов на основе желатина и фиброина шелка [20]. Важно отметить, что применение генипина сопряжено со стабильным, но длительным процессом полимеризации – до 1 ч [25, 111], что в определенной мере ограничивает применение данного подхода при формировании скаффолдов большого размера. Кроме того, в отдельных исследованиях показаны отсроченные неблагоприятные эффекты генипина, в частности, при деградации основного материала скаффолда [113]. Альтернативой генипину является дубильная кислота, механизм сшивания которой обусловлен образованием многочисленных водородных связей между двумя материалами [112]. В работе Yeo et al. оптимальная концентрация дубильной кислоты для сшивания составляла 2% [112]. Однако в работе Lee et al. улучшенные механические свойства наблюдались уже при ее концентрации 0,5% [1].

Для растворов альгинатов характерна способность к ионотропному гелеобразованию под действием таких катионов, как Ca^{2+} , Ba^{2+} , Cu^{2+} , Al^{3+} , которые выступают в качестве сшивающих агентов, взаимодействуя с карбоксильными группами гулуранатных блоков молекул полисахарида; маннуронатные блоки при этом остаются свободными [14]. Чаще всего в качестве сшивающего агента в гидрогелях на основе альгината используется хлорид кальция [11, 12, 15].

В последние годы все большее распространение получают фотосшиваемые биоматериалы. Этот подход имеет несколько преимуществ перед другими методами сшивки, так как при его использовании легко осуществлять контроль печати, регулируя скорость и степень отверждения получаемой конструкции. Многие природные биоматериалы, такие как желатин [18, 19], фиброин шелка [76] и коллаген [114], под действием УФ с длиной волны 365 нм полимеризуются путем акрилирования. Drzewiecki et al. продемонстрировали использование фотоотверждения метакриламида коллагена в качестве фибриллообразующих биочернил для изготовления каркасов [114]. Фотосшивание метакрилата ГК было описано в работе Onofrillo et al. при создании скаффолда хряща [19]. Сходным образом был получен и исследован гель на основе метакрилата фиброина шелка (SiMA), который, по мнению авторов, характеризуется биосовместимостью, биоразлагаемостью и имеет подходящую биологическую и механическую прочность [76]. В отличие от полимеризации генипином, при фотоотверждении метакрилата полимеризация одного слоя завершается за 5 минут. Однако некоторые авторы отмечают, что недостатком ак-

рилирования является снижение биосовместимости скаффолдов, так как непрореагировавшие акриловые группы цитотоксичны, и кроме того, могут вызывать *in vivo* местные воспалительные реакции [115]. Этим же недостатком обладает и часто используемый фотоинициатор Irgacure 2959, являющийся источником свободных радикалов, необходимых для проведения реакции полимеризации [116]. Еще одним способом инициации образования фотосшивок являются реакции с фенольными остатками в природных биоматериалах. Так, например, механические свойства гидрогеля из модифицированных фенольными гидроксильными группами желатина и ГК можно регулировать, изменяя концентрации трис-бипиридила диоксида рутения (II) и натрий-аммония персульфата и время облучения светом [17]. В качестве фотоинициатора для коллагена также может быть использован рибофлавин, который под действием УФ вызывает образование ковалентных поперечных связей между аминокислотными группами в цепях коллагена [117]. Основным преимуществом рибофлавина является то, что обычно он присутствует в организме и в отличие от других фотоинициаторов не является цитотоксичным. Индуцированная рибофлавином фотополимеризация коллагенового гидрогеля, содержащего фиброхондроциты, не приводила к изменению формы скаффолда, повышая при этом уровни экспрессии в клетках генов коллагена II типа и агреккана [70]. Оптимальная концентрация рибофлавина, обеспечивающая увеличение модуля упругости, составила 0,01% [70]. Широкие возможности использования рибофлавина были показаны и Batchelor et al. [118]. Необходимо отметить, что применение рибофлавина позволяет проводить сравнительно быструю полимеризацию (от 10 секунд до 5 минут) под действием видимого света [70, 117].

Для скаффолдов из смеси шелка и желатина физическое сшивание может проводиться под действием ультразвука [119], который индуцирует «кристаллизацию» β -структур фиброина в результате усиления молекулярной вибрации, гидратации гидрофобных доменов и кратковременного повышения локальной температуры. «Сшивание» фиброина (и желатина) может достигаться и путем самосборки при использовании фиброина двух разных типов [22].

Одним из вариантов сохранения баланса между способностью к печати и жесткостью получаемой конструкции является использование двойной полимеризации материала. На первом этапе проводится подбор вязкости биочернил (в пограничном состоянии «гель–раствор»), подходящей для процесса печати, а на втором – увеличение жесткости/упругости (переход в состояние геля), необходимое для сохранения геометрии сразу после окончания печати каждого слоя. Такой подход был подробно описан A. Skardal et al. для полимеризации акрилатов

и алкинов в случае создания скаффолдов на основе коллагена, ГК и желатина [120]. Kajave et al. уделили внимание решению вопросов, связанных с недостаточными механическими свойствами и быстрой деградацией получаемых таким образом скаффолдов, что присуще всем ТК, полученным с использованием низких концентраций коллагена [26]. Авторы показали, что последовательное применение УФ и генипина (0,5 мМ) значительно улучшает упругость скаффолдов и увеличивает время их деградации в организме как с инкорпорированными клетками, так и в бесклеточных вариантах.

5. КОММЕРЧЕСКИЕ ЧЕРНИЛА ДЛЯ 3D-ПЕЧАТИ

В последние годы на биотехнологическом рынке появились коммерческие препараты биочернил. Так, компания CELLINK (Швеция) разработала биочернила на основе альгината, коллагена, желатина и хитозана – серии GelX CELLINK на основе метакрилированного желатина и CELLINK Bioink на основе нановолокнистой целлюлозы и альгината, которые могут иметь модификации с пептидами RGD, трикальцийфосфатом, ламининами и фибриногеном [121]. Их пригодность для биопечати была продемонстрирована в ряде недавних исследований [11, 12, 95, 99]. Израильская компания CollPlant химически модифицировала рекомбинантный человеческий коллаген для создания биочернил (rhCollagen BioInk), пригодных для различных технологий печати, включая экструзионную, струйную печать, лазерный индуцированный прямой перенос и стереолитографию. Advanced BioMatrix (США) разработали биочернила LifeInk 200 и LifeInk 240 для экструзионной печати на основе коллагена, метакрилированные коллаген, желатин и ГК, а также тиолированную ГК [122]. Biogelx выпустили синтетические биочернила, которые образуют нановолокнистую сеть, имитирующую внеклеточный матрикс, могут поддерживать рост и пролиферацию клеток, передачу сигналов и имеют реологические свойства, подходящие для биопечати [123]. Стоит отметить, что стоимость таких биочернил достаточно высока.

Кроме материалов, адаптированных для 3D-биопечати в настоящее время, целый спектр коммерческих продуктов для восстановления хрящевой ткани находятся в фазе клинических испытаний. Они представляют собой либо готовые скаффолды, либо гидрогели, быстро полимеризующиеся в месте имплантации. Среди них: NOVOCART 3D, RevaFlex и MACI. RevaFlex представляет собой тканеинженерный хрящевой имплантат для восстановления и регенерации коленного хряща, содержащий аллогенные ювенильные хондроциты [124]. NOVOCART 3D позиционируется как персонализированный имплантат, созданный на основе хондроцитов, полученных от пациента, которые культивируют на коллагеновых

каркасах [125]. Сходным является МАСІ, который содержит аутологичные хондроциты, культивируемые на свиной коллагеновой мембране, и предназначен для восстановления повреждения коленного хряща [126].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ литературы последних 5 лет, посвященной применению различных биоматериалов при 3D-биопечати хрящевой и мягких тканей. Рассмотрены достоинства и недостатки базовых компонентов скаффолдов, подходы к их полимеризации, включая типы и особенности использования сшивающих агентов; обсуждены пути улучшения свойств биочернил, в частности, за счет применения дополнительных компонентов, отвечающих за жесткость, пористость и другие базовые свойства скаффолдов. Проанализированы тенденции к изменению частот использования ряда материалов. В целом, несмотря на большое разнообразие базовых биоматериалов, спектра дополнительных компонентов, применяемых при создании ТК для замещения дефектов хрящевой и мягких тканей, поиск новых вариантов полноценной замены ВКМ продолжается.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lee J, Yeo M, Kim W, Koo Y, Kim GH. Development of a tannic acid cross-linking process for obtaining 3D porous cell-laden collagen structure. *Int J Biol Macromol*. 2018; 110: 497–503. doi: 10.1016/j.ijbiomac.201710.105. PMID: 29054525.
2. Diamantides N, Dugopolski C, Blahut E, Kennedy S, Bonassar LJ. High density cell seeding affects the rheology and printability of collagen bioinks. *Biofabrication*. 2019; 11 (4): 045016. doi: 10.1088/1758-5090/ab3524. PMID: 31342915.
3. Rhee S, Puetzer JL, Mason BN, Reinhart-King CA, Bonassar LJ. 3D bioprinting of spatially heterogeneous collagen constructs for cartilage tissue engineering. *ACS Biomater Sci Eng*. 2016; 2 (10): 1800–05. doi: 10.1021/acsbomaterials.6b00288.
4. Matai I, Kaur G, SeyedSalehi A, McClinton A, Laurencin CT. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials*. 2020; 226: 119536. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119536. PMID 31648135.
5. Groll J, Burdick JA, Cho DW, Derby B, Gelinsky M, Heilshorn SC et al. A definition of bioinks and their distinction from biomaterial inks. *Biofabrication*. 2018; 11 (1): 013001. doi: 10.1088/1758-5090/aaec52. PMID: 30468151.
6. Whitford WG, Hoying JB. A bioink by any other name: terms, concepts and constructions related to 3D bioprinting. *FUTURE SCIENCE*. 2016; 3 (2). doi: 10.4155/fsoa-2016-0044.
7. Williams D, Thayer P, Martinez H, Gatenholm E, Khademhosseini A. A perspective on the physical, mechanical and biological specifications of bioinks and the development of functional tissues in 3D bioprinting. *Bioprinting*. 2018; 9: 19–36. doi: 10.1016/j.bprint.2018.02.003.
8. Бекетов ЕЕ, Исаева ЕВ, Шегай ПВ, Иванов СА, Каприн АД. Современное состояние тканевой инженерии для восстановления хрящевой ткани. *Гены и клетки*. 2019; 2: 12–20. Beketov EE, Isayeva EV, Shegay PV, Ivanov SA, Kaprin AD. Sovremennoye sostoyaniye tkanevoy inzhenerii dlya vosstanovleniya khryashchevoy tkani. *Geny i kletki*. 2019; 2: 12–20.
9. Yang X, Lu Z, Wu H, Li W, Zheng L, Zhao J. Collagen-alginate as bioink for three-dimensional (3D) cell printing based cartilage tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018; 83: 195–201. doi: 10.1016/j.msec.2017.09.002. PMID: 29208279.
10. Izadifar Z, Chang T, Kulyk W, Chen X, Eames BF. Analyzing Biological Performance of 3D-Printed, Cell-Impregnated Hybrid Constructs for Cartilage Tissue Engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 2016; 22 (3): 173–188. doi: 10.1089/ten.TEC.2015.0307. PMID: 26592915.
11. Apelgren P, Amoroso M, Lindahl A, Brantsing C, Rotter N, Gatenholm P et al. Chondrocytes and stem cells in 3D-bioprinted structures create human cartilage in vivo. *PLoS One*. 2017; 12 (12): e0189428. doi: 10.1371/journal.pone.0189428. PMID: 29236765.
12. Moller T, Amoroso M, Hagg D, Brantsing C, Rotter N, Apelgren P et al. In vivo Chondrogenesis in 3D Bioprinted Human Cell-laden Hydrogel Constructs. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017; 5 (2). doi: 10.1097/GOX.0000000000001227. PMID: 28280669.
13. Schütz K, Placht A-M, Paul B, Brüggemeier S, Gelinsky M, Lode A. Three-dimensional plotting of a cell-laden alginate/methylcellulose blend: towards biofabrication of tissue engineering constructs with clinically relevant dimensions. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017; 11: 1574–1587. doi: 10.1097/GOX.0000000000001227. PMID: 28280669.
14. Гусев ИВ. Разработка высокоструктурированных гидрогелевых депо-материалов для направленной доставки лекарственных препаратов: Дис. ... канд. тех. наук. М., 2015. 182. Gusev IV. Razrabotka vysokostrukturnirovannykh gidrogelevykh depo-materialov dlya napravlennoy dostavki lekarstvennykh preparatov. [Dissertation]. M., 2015. 182.
15. Giuseppe MD, Law N, Webb B, Macrae RA, Liew LJ, Sercombe TB et al. Mechanical behaviour of alginate-gelatin hydrogels for 3D bioprinting. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018; 79: 150–7. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.12.018. PMID: 29304429.
16. Roushangar ZB, Shabgard MR, Roushangar L. Mechanical and biological performance of printed alginate/methylcellulose/halloysite nanotube/polyvinylidene fluoride bio-scaffolds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*.

- 2018; 92: 779–789. doi: 10.1016/j.msec.2018.07.035. PMID: 30184807.
17. Sakai S, Ohi H, Hotta T, Kamei H, Taya M. Differentiation potential of human adipose stem cells bioprinted with hyaluronic acid/gelatin-based bioink through microextrusion and visible light-initiated crosslinking. *Biopolymers*. 2018; 109 (2): e23080. doi: 10.1002/bip.23080. PMID: 29139103.
18. Liu W, Heinrich MA, Zhou Y, Akpek A, Hu N, Liu X et al. Extrusion bioprinting of shear-thinning gelatin methacryloyl bioinks. *Adv Healthc Mater*. 2017; 6 (12): 1601451. doi: 10.1002/adhm.201601451. PMID: 28464555.
19. Onofrillo C, Duchi S, O'Connell CD, Blanchard R, O'Connor AJ, Scott M et al. Biofabrication of human articular cartilage: A path towards the development of a clinical treatment. *Biofabrication*. 2018; 10 (4): 045006. doi: 10.1088/1758-5090/aad8d9. PMID: 30088479.
20. Shi W, Sun M, Hu X, Ren B, Cheng J, Li C et al. Structurally and Functionally Optimized Silk-Fibroin-Gelatin Scaffold Using 3D Printing to Repair Cartilage Injury *in vitro* and *in vivo*. *Adv Mater*. 2017; 29 (29). doi: 10.1002/adma.201701089. PMID: 28585319.
21. Wu X, Chen K, Zhang D, Xu L, Yang X. Study on the technology and properties of 3D bioprinting SF/GT/n-HA composite scaffolds. *Materials Letters*. 2019; 238: 89–92. doi: 10.1016/j.matlet.2018.11.151.
22. Singh YP, Bandyopadhyay A, Mandal BB. 3D Bioprinting Using Cross-Linker-Free Silk-Gelatin Bioink for Cartilage Tissue Engineering. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019; 11 (37): 33684–33696. doi: 10.1021/acsami.9b11644. PMID: 31453678.
23. Hiller T, Berg J, Elomaa L, Röhrs V, Ullah I, Schaar K et al. Generation of a 3D Liver Model Comprising Human Extracellular Matrix in an Alginate/Gelatin-Based Bioink by Extrusion Bioprinting for Infection and Transduction Studies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19 (10): 3129. doi: 10.3390/ijms19103129.
24. Yan LP, Wang YJ, Ren L, Wu G, Caridade SG, Fan JB et al. Genipin-cross-linked collagen/chitosan biomimetic scaffolds for articular cartilage tissue engineering applications. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 95 (2): 465–475. doi: 10.1002/jbm.a.32869. PMID: 20648541.
25. Bi L, Cao Z, Hu Y, Song Y, Yu L, Yang B et al. Effects of different cross-linking conditions on the properties of genipin-cross-linked chitosan/collagen scaffolds for cartilage tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med*. 2011; 22 (1): 51–62. doi: 10.1007/s10856-010-4177-3. PMID: 21052794.
26. Kajave NS, Schmitt T, Nguyen TU, Kishore V. Dual crosslinking strategy to generate mechanically viable cell-laden printable constructs using methacrylated collagen bioinks. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 107: 110290. doi: 10.1016/j.msec.2019.110290. PMID: 31761199.
27. Diamantides N, Dugopolski C, Blahut E, Kennedy S, Bonassar LJ. High density cell seeding affects the rheology and printability of collagen bioinks. *Biofabrication*. 2019; 11 (4): 045016. doi: 10.1088/1758-5090/ab3524. PMID: 31342915.
28. Ren X, Wang F, Chen C, Gong X, Yin L, Yang L. Engineering zonal cartilage through bioprinting collagen type II hydrogel constructs with biomimetic chondrocyte density gradient. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17: 301. doi: 10.1186/s12891-016-1130-8. PMID: 27439428.
29. Mazzocchi A, Devarasetty M, Huntwork R, Soker S, Skardal A. Optimization of collagen type I-hyaluronan hybrid bioink for 3D bioprinted liver microenvironments. *Biofabrication*. 2018; 11 (1): 015003. doi: 10.1088/1758-5090/aae543. PMID: 30270846.
30. Lee J, Kim G. Three-Dimensional Hierarchical Nanofibrous Collagen Scaffold Fabricated Using Fibrillated Collagen and Pluronic F-127 for Regenerating Bone Tissue. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018; 10 (42): 35801–35811. doi: 10.1021/acsami.8b14088. PMID: 30260631.
31. Correia CR, Moreira-Teixeira LS, Moroni L, Reis RL, van Blitterswijk CA, Karperien M et al. Chitosan scaffolds containing hyaluronic acid for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 2011; 17 (7): 717–730. doi: 10.1089/ten.tec.2010.0467.
32. Stichler S, Böck T, Paxton N, Bertlein S, Levato R, Schill V et al. Double printing of hyaluronic acid/poly(glycidol) hybrid hydrogels with poly(ϵ -caprolactone) for MSC chondrogenesis. *Biofabrication*. 2017; 9 (4): 044108. doi: 10.1088/1758-5090/aa8cb7. PMID: 28906257.
33. Sakai S, Ohi H, Taya M. Gelatin/Hyaluronic Acid Content in Hydrogels Obtained through Blue Light-Induced Gelation Affects Hydrogel Properties and Adipose Stem Cell Behaviors. *Biomolecules*. 2019; 9 (8): 342. doi: 10.3390/biom9080342. PMID: 31387235.
34. Mazzocchi A, Devarasetty M, Huntwork RC, Soker S, Skardal A. Optimization of collagen type I-hyaluronan hybrid bioink for 3D bioprinted liver microenvironments. *Biofabrication*. 2018; 11 (1), 015003. doi: 10.1088/1758-5090/aae543. PMID: 30270846.
35. Intini C, Elviri L, Cabral J, Mros S, Bergonzi C, Bianchera A et al. 3D-printed chitosan-based scaffolds: An *in vitro* study of human skin cell growth and an *in vivo* wound healing evaluation in experimental diabetes in rats. *Carbohydr Polym*. 2018; 199: 593–602. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.07.057. PMID: 30143167.
36. Elviri L, Foresti R, Bergonzi C, Zimetti F, Marchi C, Bianchera A et al. Highly defined 3D printed chitosan scaffolds featuring improved cell growth. *Biomed Mater*. 2017; 12 (4): 045009. doi: 10.1088/1748-605X/aa7692. PMID: 30143167.
37. Daly AC, Critchley SE, Rencsok EM, Kelly DJ. A comparison of different bioinks for 3D bioprinting of fibrocartilage and hyaline cartilage. *Biofabrication*. 2016; 8 (4): 045002. doi: 10.1088/1758-5090/8/4/045002. PMID: 27716628.
38. Bertassoni LE, Cecconi M, Manoharan V, Nikkhah M, Hjortnaes J, Cristino AL et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. *Lab Chip*. 2014; 14 (13): 2202–2211. doi: 10.1039/c4lc00030g. PMID 24860845.

39. Ke D, Yi H, Est-Witte S, George SK, Kengla CV, Atala A et al. Bioprinted trachea constructs with patient matched design, mechanical and biological properties. *Biofabrication*. 2019; 12 (1). doi: 10.1088/1758-5090/ab5354. PMID: 31671417.
40. Romanazzo S, Vedicherla S, Moran C, Kelly DJ. Meniscus BKM-functionalised hydrogels containing infrapatellar fat pad-derived stem cells for bioprinting of regionally defined meniscal tissue. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018; 12: e1826–e1835. doi: 10.1002/term.2602. PMID: 29105354.
41. Kaye R, Goldstein T, Grande DA, Zeltsman D, Smith LP. A 3-dimensional Bioprinted Tracheal Segment Implant Pilot Study: Rabbit Tracheal Resection With Graft Implantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 117: 175–178. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.11.010. PMID: 30579077.
42. Пузаков КК, Матюшкина ОЛ, Капризова МВ, Карпов МЕ, Зуева АВ, Турапина АА и др. Влияние скаффолдов на основе поликапролактона на регенерацию гиалинового хряща при индуцированном повреждении. *Евразийское научное объединение*. 2018; 12-3 (46): 181–183. Puzakov KK, Matyushkina OL, Kaprizova MV, Karpov ME, Zuyeva AV, Turapina AA i dr. Vliyaniye skaffoldov na osnove polikaprolaktona na regeneratsiyu gialinovogo khryashcha pri indutsirovannom povrezhdenii. *Yevraziyskoye nauchnoye ob'yedineniye*. 2018; 12-3 (46): 181–183.
43. Li R, Chen KL, Wang Y, Liu YS, Zhou YS, Sun YC. Establishment of a 3D Printing System for Bone Tissue Engineering Scaffold Fabrication and the Evaluation of Its Controllability Over Macro and Micro Structure Precision. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019; 51 (1): 115–119. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.01.021. PMID: 30773555.
44. Narayanan LK, Huebner P, Fisher MB, Spang JT, Starly B, Shirwaiker RA. 3D-bioprinting of polylactic acid (PLA) nanofiber-alginate hydrogel bioink containing human adipose-derived stem cells. *ACS Biomater Sci Eng*. 2016; 2 (10): 1732–1742.
45. Копелев ПВ, Нащечкина ЮА, Александрова СА. Оценка жизнеспособности хондроцитов кролика при культивировании на полилактидных скаффолдах, предназначенных для тканевой инженерии хрящевой ткани. *Бюллетень инновационных технологий*. 2017; 1. 2 (2): 31–35. Kopelev PV, Nashchekina YuA, Aleksandrova SA. Otsenka zhiznesposobnosti khondrotsitov krolika pri kul'tivirovaniy na polilaktidnykh skaffoldakh, prednaznachennykh dlya tkanevoy inzhenerii khryashchevoy tkani. *Byulleten' innovatsionnykh tekhnologiy*. 2017; 1. 2 (2): 31–35.
46. Herrera J, Henke CA, Bitterman PB. Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis. *J Clin Invest*. 2018; 128 (1): 45–53. doi: 10.1172/JCI93557. PMID: 29293088.
47. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016; 97: 4–27. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.001. PMID 26562801.
48. Gasperini L, Mano JF, Reis RL. Natural polymers for the microencapsulation of cells. *J R Soc Interface*. 2014; 11 (100): 20140817. doi: 10.1098/rsif.2014.0817. PMID 25232055.
49. López-Marcial GR, Zeng AY, Osuna C, Dennis J, García JM, O'Connell GD. Agarose-based hydrogels as suitable bioprinting materials for tissue engineering. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018; 4 (10): 3610–3616. doi: 10.1021/acsbiomaterials.8b00903.
50. Amoabediny Gh, Salehi-Nik N, Heli B. The role of biodegradable engineered scaffold in tissue engineering. *Biomaterials Science and Engineering*. Ed. by Pignatello R. InTech; 2011; 153–172.
51. Pawar SN, Edgar KJ. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*. 2012; 33: 3279–3305. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.007. PMID 22281421.
52. Axpe E, Oyen ML. Applications of Alginate-Based Bioinks in 3D Bioprinting. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (12). doi: 10.3390/ijms17121976. PMID 27898010.
53. Wang X. Advanced Polymers for Three-Dimensional (3D) Organ Bioprinting. *Micromachines* (Basel). 2019; 10 (12): 814. doi: 10.3390/mi10120814.
54. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci*. 2012; 37 (1): 106–126.
55. Bradić B, Bajec D, Pohar A, Novak U, Likozar B. A reaction-diffusion kinetic model for the heterogeneous N-deacetylation step in chitin material conversion to chitosan in catalytic alkaline solutions. *Reaction Chemistry & Engineering*. 2018; 6.
56. Younes I, Rinaudo M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. *Mar Drugs*. 2015; 13 (3): 1133–1174. doi: 10.3390/md13031133. PMID 25738328.
57. Li S, Tian X, Fan J, Tong H, Ao Q, Wang X. Chitosans for Tissue Repair and Organ Three-Dimensional (3D) Bioprinting. *Micromachines* (Basel). 2019; 10 (11). doi: 10.3390/mi10110765.
58. Kean T, Thanou M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010; 62 (1): 3–11. doi: 10.1016/j.addr.2009.09.004.
59. Rao SB, Sharma CP. Use of chitosan as a biomaterial: studies on its safety and hemostatic potential. *J Biomed Mater Res*. 1997; 34: 21–28.
60. Shahidi F, Abuzaytoun R. Chitin, chitosan, and co-products: chemistry, production, applications, and health effects. *Adv Food Nurt Res*. 2005; 49: 93–135.
61. Khor E, Lim LY. Implantable applications of chitin and chitosan. *Biomaterials*. 2003; 24 (13): 2339–2349.
62. Sahariah P, Måsson M. Antimicrobial Chitosan and Chitosan Derivatives: A Review of the Structure-Activity Relationship. *Biomacromolecules*. 2017; 18: 3846–3868.
63. Chircov C, Grumezescu AM, Bejenaru LE. Hyaluronic Acid-Based Scaffolds for Tissue Engineering. *Rom J Morphol Embryol*. 2018; 59 (1): 71–76. PMID: 29940614.
64. Sze JH, Brownlie JC, Love CA. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech*.

- 2016; 6 (1). doi: 10.1007/s13205-016-0379-9. PMID: 28330137.
65. Hemshekhar M, Thushara RM, Chandranayaka S, Sherman LS, Kemparaju K, Girish KS. Emerging roles of hyaluronic acid bioscaffolds in tissue engineering and regenerative medicine. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016; 86: 917–919. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.032. PMID: 26893053.
66. Poldervaart MT, Goversen B, de Ruijter M, Abbadesse A, Ferry PWM, Öner FC et al. 3D bioprinting of methacrylated hyaluronic acid (MeHA) hydrogel with intrinsic osteogenicity. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0177628. doi: 10.1371/journal.pone.0177628. PMID: 28586346.
67. Choi YJ, Yi HG, Kim SW, Cho DW. 3D Cell Printed Tissue Analogues: A New Platform for Theranostics. *Theranostics*. 2017; 7 (12): 3118–3137. doi: 10.7150/thno.19396. PMID: 28839468.
68. Antich C, Vicente J, Jiménez G, Chocarro C, Carrillo E, Montañez E et al. Bio-inspired Hydrogel Composed of Hyaluronic Acid and Alginate as a Potential Bioink for 3D Bioprinting of Articular Cartilage Engineering Constructs. *Acta Biomater*. 2020. doi: 10.1016/j.actbio.2020.01.046. PMID: 32027992.
69. Dong C, Lv Y. Application of Collagen Scaffold in Tissue Engineering: Recent Advances and New Perspectives. *Polymers*. 2016; 8 (2): 42. doi: 10.3390/polym8020042. PMID: 30979136.
70. Heo J, Koh RH, Shim W, Kim HD, Yim HG, Hwang NS. Riboflavin-induced photo-crosslinking of collagen hydrogel and its application in meniscus tissue engineering. *Drug Deliv Translational Res*. 2016; 6: 148–158. doi: 10.1007/s13346-015-0224-4. PMID: 25809935.
71. Khoirunnisa DH, Rukmana TI. Isolation and characteristics of bovine skin gelatin and analysis of glycine, proline, and hydroxyproline by high-performance liquid chromatography-fluorescence. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018; 10 (1): 269. doi: 10.22159/ijap.2018.v10s1.60.
72. Setayeshmehr M, Esfandiari E, Rafieinia M, Hashemibeni B, Taheri-Kafrani A, Samadikuchaksaraei A et al. Hybrid and Composite Scaffolds Based on Extracellular Matrices for Cartilage Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019; 25 (3): 202–224. doi: 10.1089/ten.TEB.2018.0245. PMID: 30648478.
73. Яценко АА, Кушнарев ВА, Леонов ДВ, Устинов ЕМ, Целуйко СС. Изучение морфологических и биодegradируемых свойств пористого скаффолда желатина для использования в тканевой инженерии легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019; 72: 66–72. Yatsenko AA, Kushnarev VA, Leonov DV, Ustinov YeM, Tseluyko SS. Izucheniye morfologicheskikh i biodegradiruyemykh svoystv poristogo skaffolda zhelatina dlya ispol'zovaniya v tkanevoy inzhenerii legkikh. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2019; 72: 66–72.
74. Melke J, Midha S, Ghosh S, Ito K, Hofmann S. Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering. *Acta Biomater*. 2016; 31: 1–16. doi: 10.1016/j.actbio.2015.09.005. PMID 26360593.
75. Meng Z, Zheng X, Tang K, Liu J, Qin S. Dissolution of natural polymers in ionic liquids: A review. *e-Polymers*. 2012; 12 (1). doi: 10.1515/epoly.2012.12.1.317.
76. Kim SH, Yeon YK, Lee JM, Chao JR, Lee YJ, Seo YB et al. Publisher Correction: Precisely printable and biocompatible silk fibroin bioink for digital light processing 3D printing. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 2350. doi: 10.1038/s41467-018-04517-w. PMID: 29891952.
77. Cao Y, Wang B. Biodegradation of silk biomaterials. *Int J Mol Sci*. 2009; 10 (4): 1514–1524. doi: 10.3390/ijms10041514. PMID: 19468322.
78. Correia C, Bhumiratana S, Yan LP, Oliveira AL, Gimble JM, Rockwood D et al. Development of silk-based scaffolds for tissue engineering of bone from human adipose-derived stem cells. *Acta Biomater*. 2012; 8 (7): 2483–2492.
79. Багров ДВ, Жуйков ВА, Чудинова ЮВ, Ярышева АЮ, Котлярова МС, Архипова АЮ и др. Механические свойства пленок и трехмерных матриксов из фиброина шелка и желатина. *Биофизика*. 2017; 62 (1): 23–30. Bagrov DV, Zhuykov VA, Chudinova Yu V, Yarysheva AYU, Kotlyarova MS, Arkhipova AYU i dr. Mekhanicheskiye svoystva plenok i trekhmernykh matriksov iz fibroina shelka i zhelatina. *Biofizika*. 2017; 62 (1): 23–30.
80. Басок ЮБ, Кириллова АД, Григорьев АМ, Курсанова АД, Немец ЕА, Севастьянов ВИ. Получение микродисперсного тканеспецифического децеллюляризованного матрикса из суставного хряща свиньи. *Перспективные материалы*. 2020; 5: 51–60. Basok YuB, Kirillova AD, Grigor'yev AM, Kirsanova AD, Nemets YeA, Sevast'yanov VI. Polucheniye mikrodispersnogo tkanespetsificheskogo detsellyulyarizovannogo matriksa iz sustavnogo khryashcha svin'i. *Perspektivnyye materialy*. 2020; 5: 51–60.
81. Немец ЕА, Лажко АЭ, Басок ЮБ, Курсанова ЛА, Кириллова АД, Севастьянов ВИ. Особенности получения тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного хряща свиньи. Сверхкритические флюиды. *Теория и практика*. 2020; 15 (2): 3–13. Nemets EA, Lazhko AE, Basok Yu B., Kirsanova LA, Kirillova AD, Sevast'yanov VI. Osobennosti polucheniya tkanespetsificheskogo matriksa iz detsellyulyarizovannogo khryashcha svin'i. *Sverkhkriticheskiye flyuidy. Teoriya i praktika*. 2020; 15 (2): 3–13.
82. Pati F, Ha DH, Jang J, Han HH, Rhie JW, Cho DW. Biomimetic 3D tissue printing for soft tissue regeneration. *Biomaterials*. 2015; 62: 164–175. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.05.043.
83. Kaye R, Goldstein T, Grande DA, Zeltsman D, Smith LP. A 3-dimensional bioprinted tracheal segment implant pilot study: rabbit tracheal resection with graft implantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 117: 175–178. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.11.010. PMID: 30579077.
84. Joo YS, Cha JR, Gong MS. Biodegradable shape-memory polymers using polycaprolactone and isosorbide based polyurethane blends. *Mat Sci Eng*. 2018; 91: 426–435. doi: 10.1016/j.msec.2018.05.063.

85. *Malikmammadov E, Tanir TE, Kiziltay A, Hasirci V, Hasirci N.* PCL and PCL-based materials in biomedical applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition.* 2017; 29 (7–9): 863–893. doi: 10.1080/09205063.2017.1394711. PMID: 29053081.
86. *Li X, Cui R, Sun L, Aifantis KE, Fan Y, Feng Q et al.* 3D-Printed Biopolymers for Tissue Engineering Application. *International Journal of Polymer Science.* 2014; 2014: 1–13. doi: 10.1155/2014/829145.
87. *Shim JH, Jang KM, Hahn SK, Park JY, Jung H, Oh K et al.* Three-dimensional bioprinting of multilayered constructs containing human mesenchymal stromal cells for osteochondral tissue regeneration in the rabbit knee joint. *Biofabrication.* 2016; 8 (1): 014102. doi: 10.1088/1758-5090/8/1/014102. PMID: 26844597.
88. *Griffith LG.* Polymeric biomaterials. *Acta Materialia.* 2000; 48 (1): 263–277. doi: 10.1016/s1359-6454(99)00299-2.
89. *Farah S, Anderson DG, Langer R.* Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications – A comprehensive review. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2016; 107: 367–392. doi: 10.1016/j.addr.2016.06.012. PMID: 27356150.
90. *Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M.* Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials (Basel).* 2015; 8 (9): 5744–5794. doi: 10.3390/ma8095273. PMID: 28793533.
91. *Mir M, Ahmed N, Rehman A.* Recent applications of PLGA based nanostructures in drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017; 159: 217–231. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.038. PMID: 28797972.
92. *Casalini T, Rossi F, Castrovinci A, Perale G.* A Perspective on Polylactic Acid-Based Polymers Use for Nanoparticles Synthesis and Applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 259. doi: 10.3389/fbioe.2019.00259. PMID: 31681741.
93. *Rezvantab S, Keshavarz Moraveji M.* Microfluidic assisted synthesis of PLGA drug delivery systems. *RSC Advances.* 2019; 9 (4): 2055–2072. doi: 10.1039/c8ra08972h.
94. *Hu X, Man Y, Li W, Li L, Xu J, Parungao R et al.* 3D Bio-Printing of CS/Gel/HA/Gr Hybrid Osteochondral Scaffolds. *Polymers (Basel).* 2019; 11 (10). doi: 10.3390/polym11101601. PMID: 31574999.
95. *Ávila HM, Schwarzc S, Rotter N, Gatenholma P.* 3D bioprinting of human chondrocyte-laden nanocellulose hydrogels for patient-specific auricular cartilage regeneration. *Bioprinting.* 2016; 1–2: 22–35. doi: 10.1016/j.bprint.2016.08.003.
96. *Law N, Doney B, Glover H, Qin Y, Aman ZM, Sercombe TB et al.* Characterisation of hyaluronic acid methylcellulose hydrogels for 3D bioprinting. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* 2018; 77: 389–399. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.09.031. PMID: 29017117.
97. *Sayyar S, Gambhir S, Chung J, Officer DL, Wallace GG.* 3D printable conducting hydrogels containing chemically converted graphene. *Nanoscale.* 2017; 9 (5): 2038–2050. doi: 10.1039/c6nr07516a. PMID: 28112762.
98. *Xavier JR, Thakur T, Desai P, Jaiswal MK, Sears N, Cosgriff-Hernandez E et al.* Bioactive nanoengineered hydrogels for bone tissue engineering: a growth-factor-free approach. *ACS Nano.* 2015; 9 (3): 3109–3118. doi: 10.1021/nn507488s. PMID: 25674809.
99. *Müller M, Öztürk E, Arlov Ø, Gatenholm P, Zenobi-Wong M.* Alginate Sulfate–Nanocellulose Bioinks for Cartilage Bioprinting Applications. *Ann Biomed Eng.* 2016; 45: 210–223. doi: 10.1007/s10439-016-1704-5. PMID: 27503606.
100. *Gao M, Zhang H, Dong W, Bai J, Gao B, Xia D et al.* Tissue-engineered trachea from a 3D-printed scaffold enhances whole-segment tracheal repair. *Scientific Reports.* 2017; 7.
101. *Fitzsimmons R, Aquilino MS, Quigley J, Chebotarev O, Tarlan F, Simmons CA.* Generating vascular channels within hydrogel constructs using an economical open-source 3D bioprinter and thermoreversible gels. *Bioprinting.* 2018; 9: 7–18. doi: 10.1016/j.bprint.2018.02.001.
102. *Li S, Liu YY, Liu LJ, Hu QX.* A Versatile Method for Fabricating Tissue Engineering Scaffolds with a Three-Dimensional Channel for Prevasculature Networks. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8 (38): 25096–25103. doi: 10.1021/acsami.6b07725.
103. *Kolesky DB, Truby RL, Gladman AS, Busbee TA, Homan KA, Lewis JA.* 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs. *Adv Mater.* 2014; 26 (19): 3124–3130. doi: 10.1002/adma.201305506. PMID: 24550124.
104. *Ortega I, Dew L, Kelly AG, Chong CK, MacNeil S, Claeysens F.* Fabrication of biodegradable synthetic perfusable vascular networks via a combination of electrospinning and robocasting. *Biomater Sci.* 2015; 3 (4): 592–596. doi: 10.1039/c4bm00418c.
105. *Lee VK, Lanzi AM, Haygan N, Yoo SS, Vincent PA, Dai G.* Generation of Multi-Scale Vascular Network System within 3D Hydrogel using 3D Bio-Printing Technology. *Cell Mol Bioeng.* 2014; 7 (3): 460–472. doi: 10.1007/s12195-014-0340-0. PMID: 25484989.
106. *Fan C, Wang DA.* Effects of Permeability and Living Space on Cell Fate and Neo-Tissue Development in Hydrogel-Based Scaffolds: A Study With Cartilaginous Model. *Macromol Biosci.* 2015; 15 (4): 535–545. doi: 10.1002/mabi.201400453. PMID: 25557976.
107. *Leong W, Kremer A, Wang DA.* Development of size-customized hepatocarcinoma spheroids as a potential drug testing platform using a sacrificial gelatin microsphere system. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016; 63: 644–649. doi: 10.1016/j.msec.2016.03.046. PMID: 27040260.
108. *Sung KE, Su G, Pehlke C, Trier SM, Eliceiri KW, Keeley PJ et al.* Control of 3-dimensional Collagen Matrix Polymerization for Reproducible Human Mammary Fibroblast Cell Culture in Microfluidic Devices. *Biomaterials.* 2009; 30 (27): 4833–4841. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.05.043. PMID: 19540580.

109. Doyle AD. Generation of 3D Collagen Gels With Controlled Diverse Architectures. *Curr Protoc Cell Biol.* 2016; 72. doi: 10.1002/cpcb.9. PMID: 27580704.
110. Naciri M, Kuystermans D, Al-Rubeai M. Monitoring pH and Dissolved Oxygen in Mammalian Cell Culture Using Optical Sensors. *Cytotechnology.* 2008; 57 (3): 245–250. doi: 10.1007/s10616-008-9160-1. PMID: 19003181.
111. Kim YB, Lee H, Kim GH. Strategy to achieve highly porous/biocompatible macroscale cell blocks, using a collagen/genipin-bioink and an optimal 3D printing. *Process ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8 (47): 32230–40. doi: 10.1021/acsami.6b11669. PMID: 27933843.
112. Yeo MG, Kim GH. A cell-printing approach for obtaining hASC-laden scaffolds by using a collagen/polyphenol bioink. *Biofabrication.* 2017; 9 (2): 025004. doi: 10.1088/1758-5090/aa6997. PMID: 28402968.
113. Dimida S, Barca A, Cancelli N, De Benedictis V, Raucici MG, Demitri C. Effects of Genipin Concentration on Cross-Linked Chitosan Scaffolds for Bone Tissue Engineering: Structural Characterization and Evidence of Biocompatibility Features. *International Journal of Polymer Science.* 2017; 2017. doi: 10.1155/2017/8410750.
114. Drzewiecki KE, Malavade JN, Ahmed I, Lowe CJ, Shreiber DI. A thermoreversible, photocrosslinkable collagen bio-ink for free-form fabrication of scaffolds for regenerative medicine. *Technology (Singap World Sci).* 2017; 5 (4): 185–195. doi: 10.1142/S2339547817500091. PMID: 29541655.
115. Parak A, Pradeep P, du Toit L, Kumar P, Choonara Y, Pillay V. Functionalizing bioinks for 3D bioprinting applications. *Drug Discov Today.* 2019; 24 (1): 198–205. doi: 10.1016/j.drudis.2018.09.012.
116. Hersel U, Dahmen C, Kessler H. RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond. *Biomaterials.* 2003; 24 (24): 4385–4415. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00343-0.
117. Diamantides N, Wang L, Pruiksma T, Siemiatkoski J, Dugopolski C, Shortkroff S et al. Correlating rheological properties and printability of collagen bioinks: the effects of riboflavin photocrosslinking and pH. *Biofabrication.* 2017; 9 (3): 034102. doi: 10.1088/1758-5090/aa780f. PMID: 28677597.
118. Batchelor R, Kwandou G, Spicer P, Stenzel M. Riboflavin (vitamin B2) and flavin mononucleotide as visible light photo initiators in the thiol–ene polymerisation of PEG-based hydrogels. *Polym Chem.* 2017; 8 (6): 980–984. doi: 10.1039/c6py02034h.
119. Das S, Pati F, Choi YJ, Rijal G, Shim JH, Kim SW et al. Bioprintable, cell-laden silk fibroin-gelatin hydrogel supporting multilineage differentiation of stem cells for fabrication of three-dimensional tissue constructs. *Acta Biomater.* 2015; 11: 233–246. doi: 10.1016/j.actbio.2014.09.023. PMID: 25242654.
120. Skardal A, Devarasetty M, Kang HW, Mead I, Bishop C, Shupe T et al. A Hydrogel Bioink Toolkit for Mimicking Native Tissue Biochemical and Mechanical Properties in Bioprinted Tissue Constructs. *Acta Biomater.* 2015; 25: 24–34. doi: 10.1016/j.actbio.2015.07.030. PMID: 26210285.
121. Cellink.com [Internet]. CELLINK series [updated 2020 March 18; cited 2020 March 18]. Available from: <https://cellink.com/global/bioinks/cellink-series/>.
122. Advanced BioMatrix [Internet]. Innovative 3D Matrices for Breakthrough Research. [updated 2020 March 18; cited 2020 March 18]. Available from: <https://advanced-biomatrix.com/>.
123. Biogelx [Internet]. BIOMIMETIC PEPTIDE BIOINKS [updated 2020 February 28; cited 2020 February 28]. Available from: <https://www.biogelx.com/3d-bioprinting-organs-2/>.
124. ISTO Technologies Inc [Internet]. RevaFlex™ Regenerative Cartilage Technology. [updated 2020 April 5; cited 2020 April 5]. Available from: <http://istotechnologiesinc.com/revaflex>.
125. Aesculap Biologics LLC [Internet]. NOVOCART 3D. [updated 2020 April 5; cited 2020 April 5]. Available from: <https://www.aesculapbiologics.com/en/patients/novocart-3d.html>.
126. MACI [Internet]. MACI® (autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane). [updated 2020 April 5; cited 2020 April 5]. Available from: <https://www.maci.com/patients>.

Статья поступила в редакцию 9.09.2020 г.
The article was submitted to the journal on 9.09.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-75-83

ОЦЕНКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КАЛЬЦИФИКАЦИИ КСЕНОПЕРИКАРДА, ОБРАБОТАННОГО ПОЛИГИДРОКСИСОЕДИНЕНИЯМИ

М.А. Резцова, Е.А. Овчаренко, Т.В. Глушкова, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Кальцификация биологического материала, используемого при протезировании клапанов сердца, является актуальной проблемой сердечно-сосудистой хирургии. Цель настоящей работы – сравнительная оценка эффективности модифицирования поливиниловым спиртом (ПВС) и дубильной кислотой (ДК) ксеноткани, предварительно стабилизированной глутаровым альдегидом (ГА) и диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ), в снижении уровня кальцификации. Анализ механических свойств, оцененный в условиях одноосного растяжения, продемонстрировал значимое увеличение предела прочности на разрыв исследуемых образцов по сравнению с тем же показателем для контрольных (немодифицированных) образцов ($p < 0,05$). Дополнительная обработка ГА-фиксированной ткани ПВС и ДК позволила добиться значимого снижения количества кальция в образцах, имплантированных крысам на срок наблюдения 60 дней ($p < 0,05$). Уровень кальцификации образцов, предварительно стабилизированных ДЭЭ и обработанных ПВС и ДК, не отличался от контрольной группы ($p = 0,063$). Совокупный анализ результатов исследования продемонстрировал способность биоматериала, предварительно консервированного ГА и дополнительно модифицированного ПВС и ДК, к снижению кальций-связывающей активности и повышению прочности, что свидетельствует о перспективах клинического применения предложенных способов обработки. В то же время вопрос отдаленной реакции организма требует дальнейшего изучения долгосрочной стабильности модифицированного биоматериала в условиях физиологического кровотока.

Ключевые слова: ксеноперикард, поливиниловый спирт, дубильная кислота, диглицидиловый эфир этиленгликоля, глутаровый альдегид, кальцификация.

EVALUATION OF CALCIFICATION RESISTANCE OF XENOPERICARDIUM TREATED WITH POLYHYDROXY COMPOUNDS

M.A. Rezvova, E.A. Ovcharenko, T.V. Glushkova, Yu.A. Kudryavtseva, L.S. Barbarash
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Calcification of biomaterials used in prosthetic heart valves has been a challenging issue in cardiovascular surgery. The objective of this work is to compare the efficiency of polyvinyl alcohol (PVA) and tannic acid (TA) modification of xenomaterials, pre-stabilized with glutaraldehyde (GA) and ethylene glycol diglycidyl ether (EGDE), in reducing calcification. Analysis of mechanical properties evaluated under uniaxial tension, showed a significant increase in the tensile strength of the test samples compared to the control (unmodified) samples ($p < 0.05$). Additional treatment of GA-fixed tissue with PVA and TA significantly reduced the amount of calcium in the samples implanted into rats for a 60-day follow-up ($p < 0.05$). The level of calcification of samples pre-stabilized with EGDE and treated with PVA and TA did not differ from the control group ($p = 0.063$). Cumulative analysis of the study results demonstrated that the GA-fixed biomaterial modified with PVA and TA can reduce calcium-binding activity and increase strength. This indicates the prospects for clinical application of the proposed treatment methods. This being said, the issue of long-term body response requires further study of the long-term stability of the modified biomaterial under physiologic blood flow conditions.

Keywords: xenopericardium, polyvinyl alcohol, tannic acid, ethylene glycol diglycidyl ether, glutaraldehyde, calcification.

Для корреспонденции: Резцова Мария Александровна. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6. Тел. (913) 079-61-40. E-mail: rezvovama@gmail.com

Corresponding author: Maria Rezvova. Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (913) 079-61-40. E-mail: rezvovama@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Проблему клапанных пороков сердца в настоящее время решают путем протезирования несостоятельного клапана механическим или биологическим протезом [1, 2]. Для биологических заменителей, изготовленных на основе ксенотканей животного происхождения, в отличие от механических устройств характерны: гемодинамика, сопоставимая с нативным клапаном, и высокая гемосовместимость [3]. В то же время ксеноматериал склонен к деградации в условиях ферментативного, химического и физического воздействия среды организма (как крови, так и окружающих тканей) человека. По этой причине биологическую ткань предварительно подвергают обработке химическими агентами, стабилизирующими структуру, для минимизации иммунного ответа организма [4]. Принцип действия химических стабилизаторов заключается в их взаимодействии с аминокислотными группами коллагена – основного белка межклеточного матрикса биоматериала, и как следствие, формировании дополнительных поперечных связей-сшивок в структуре коллагеновой молекулы [5, 6]. Самым распространенным стабилизирующим агентом в мировой практике является глутаровый альдегид (ГА) [7], однако существуют и альтернативные соединения-консерванты, например, диглицидиловый эфир этиленгликоля (ДЭЭ) [8]. Несмотря на комплексную обработку ксеноматериала биологических протезов и использование современных постобработок (антикальциевых, антитромботических), добиться полной свободы от дисфункций, сравнимой с механическими протезами – 20–30 лет, – в большинстве случаев не удается. В связи с чем по прошествии определенного времени такие клапаны требуют замены – сроки их функционирования ограничены прежде всего развитием кальцификации и структурной деградации биологической ткани. В литературе существует несколько гипотез, объясняющих механизм данного процесса, среди которых немаловажную роль играет консервант [9]. Однако, наиболее вероятно, минерализация (кальцификация) обусловлена комплексом событий, представляя собой мультифакторный процесс [10]. Для борьбы с кальцификацией биологических протезов клапана сердца предложены различные способы, в том числе использование нового консерванта [11], «маскировка» свободных альдегидных групп глутарового альдегида [12], модифицирование поверхности аминодифосфонатами [13], предварительная децеллюляризация ткани с целью удаления остатков альфа-галактозы, как элемента, провоцирующего иммунный ответ и развитие кальцификации [12], заполнение пустот в коллагеновом пространстве с целью ликвидации потенциальных участков развития пассивной минерализации [14] и др. Некоторые из предложенных

решений в настоящее время уже внедрены в производственную практику, однако полного устранения проблемы кальцификации добиться пока не удалось.

Проанализировав данные литературы, мы определили перспективное для исследований направление – модифицирование стабилизированных ксенотканей объемными полигидроксисоединениями. Ожидаемым результатом такой обработки является снижение кальцийсвязывающей активности материала за счет формирования дополнительного гидрофильного слоя, маскировки активных групп консерванта (ГА) и заполнения пустот в структуре ксеноткани [14, 15]. В качестве модифицирующих агентов были выбраны два полигидроксисоединения: поливиниловый спирт (ПВС, линейной структуры) и дубильная кислота (ДК, объемной, разветвленной структуры).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования стал перикард крупного рогатого скота (КРС), консервированный по стандартным методикам – 5% ДЭЭ и 0,625% ГА. В качестве реагентов для модифицирования ксеноперикарда с целью снижения кальций-связывающей активности использовали дубильную кислоту (ACS reagent, Sigma Aldrich, США) и поливиниловый спирт Mw 67,000, степень гидролиза ацетатных групп 88% (Sigma-Aldrich, США). Модифицирование материала проводили двумя способами: в 5% растворе ПВС в изотоническом физиологическом растворе и в 3% растворе дубильной кислоты в изотоническом физиологическом растворе. Воздействие осуществляли в течение 24 часов при температуре 37 °С и постоянном перемешивании, в присутствии соляной кислоты в качестве катализатора реакции.

Для подтверждения присутствия в структуре модифицированных материалов дополнительных гидроксильных групп, введенных описанным методом, образцы ткани ($n = 2$, для каждой группы) высушивали и исследовали методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре «Инфралюм ФТ-801» (Россия). Анализ проводили по ИК-спектрам диффузного отражения.

В качестве критерия эффективности данных способов обработки ксеноперикарда выступили изменения его механических свойств – предела прочности, относительного удлинения до разрыва и модуля Юнга. Для этого образцы исходного и модифицированного биоматериала ($n = 5$, для каждой исследуемой группы) оценивали в условиях одноосного растяжения на универсальной испытательной машине Zwick/Roell (Zwick GmbH, Германия). Образцы готовили с применением ножа специальной формы (B083, соответствующий стандарту ISO 37:2017) на вырубном прессе ZCP 020 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия). Предел прочности биоткани определяли по максимальному напряжению при растяжении до

начала разрушения образца (МПа). Упруго-деформативные свойства оценивали по относительному удлинению, скорректированному с учетом характера разрушения образцов (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах малых деформаций, соответствующего диапазону физиологической нагрузки. Для измерения толщины образцов использовали толщиномер – ТР (ЗАО «Красный инструментальщик», Россия) с пределом допустимой погрешности $\pm 0,01$ мм (прижимное усилие не более 1,5 Н).

Эффективность снижения кальций-связывающей активности оценивали *in vitro* и *in vivo* тестами. Для определения *in vitro* резистентности исходного и модифицированного материала к кальцификации образцы биоткани выдерживали в растворе, имитирующем физиологическую среду организма человека. Для чего лоскуты перикарда размером 5×5 мм ($n = 5$) помещали индивидуально в раствор объемом 2 мл, содержащий стерильную питательную среду для выращивания культур клеток человека и животных (DMEM, Sigma-Aldrich, США), эмбриональную бычью сыворотку (FBS, Sigma-Aldrich, США), хлорид кальция и моногидрофосфат натрия. Уровень кальцификации определяли после 2-й и 3-й недели инкубации при 37°C в CO_2 -инкубаторе, концентрация углекислого газа составила 5%. Криосрезы инкубированных образцов, предварительно окрашенные ализариновым красным С, исследовали с помощью метода световой микроскопии на приборе AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия).

Устойчивость материалов к кальцификации оценивали также *in vivo*, методом подкожной имплантации крысам-самцам ($n = 5$) субпопуляции Wistar (вес 55–70 г). Срок наблюдения составил 2 месяца. Все вмешательства проводили под общим наркозом с соблюдением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS N 123), приказом

Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Межгосударственным стандартом ГОСТ 33044-2014. По истечении установленного срока животных выводили из исследования передозировкой наркоза. Образцы биоматериала эксплантировали, удаляли окружающие ткани и высушивали до постоянного веса, после чего подвергали действию 50% хлорной кислоты при нагревании с целью полного гидролиза до получения прозрачного раствора. Разбавленные дистиллированной водой пробы исследовали на содержание кальция на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой iCAP 6300 (Thermo Scientific, США).

Количественные данные анализировали с использованием статистических методов в программе для обработки медицинской и биологической информации «STATISTICA 6.0» (StatSoft, Inc., США). С помощью критерия Колмогорова–Смирнова модель распределения в выборках была определена как непараметрическая, вследствие чего результаты представлены как медианы (М), квартили (25 и 75%), минимальные и максимальные значения. Для оценки статистической значимости различий двух независимых групп использовали U-критерий Манна–Уитни, достоверность различий фиксировали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка механических свойств

По результатам проведенного эксперимента предел прочности на разрыв модифицированных образцов в обеих исследуемых параллелях (ДЭЭ- и ГА-консервированный ксеноперикард) оказался значимо выше контрольных значений ($p < 0,05$) (табл.). В случае модифицирования ПВС данный показатель превысил контрольную величину в 2,7 и 1,6 раза для

Таблица

Механические свойства исследуемых модифицированных и контрольных материалов

Mechanical properties of modified and control materials

Наименование	Прочность, МПа	Относительное удлинение, %	Модуль Юнга, МПа
Контроль ГА	12,34 (7,75; 9,38; 14,00; 14,63) [#]	54,12 (45,73; 48,30; 58,75; 60,83)	1,69 (1,12; 1,25; 2,01; 2,13)
Контроль ДЭЭ	3,48 (3,12; 3,14; 4,06; 4,96) [*]	54,51 (47,38; 47,98; 64,16; 65,79)	1,720 (1,67; 1,68; 1,80; 1,82)
ГА + ДК	21,67 (20,64; 20,92; 23,11; 23,79) [*]	61,18 (57,94; 58,78; 64,72; 65,89)	1,66 (1,47; 1,49; 1,72; 1,76)
ДЭЭ + ДК	8,48 (4,40; 6,23; 8,75; 9,00) [#]	48,23 (39,89; 43,35; 62,26; 62,89)	1,63 (1,47; 1,53; 2,00; 2,04)
ГА + ПВС	19,35 (16,04; 16,36; 24,58; 26,72) [*]	57,00 (47,87; 49,29; 65,38; 73,25)	1,56 (1,06; 1,29; 1,60; 1,63)
ДЭЭ + ПВС	9,55 (5,07; 6,89; 10,50; 10,65) [#]	58,34 (42,49; 48,80; 65,06; 66,81)	2,04 (1,94; 1,97; 2,38; 2,50) [#]

Примечание. * – статистически значимо отличается от контроля ГА ($p < 0,05$); [#] – статистически значимо отличается от контроля ДЭЭ ($p < 0,05$).

Note. * – statistically significantly different from the GA control ($p < 0.05$); [#] – statistically significantly different from the EGDE control ($p < 0.05$).

ДЭЭ- и ГА-перикарда соответственно. Прочность на разрыв ксеноперикарда, обработанного ДК, была в 2,4 раза выше для ДЭЭ-консервированного материала и в 1,8 раза выше для ГА-стабилизированного.

По показателям относительного удлинения и модуля Юнга достоверных различий между группами обнаружено не было, за исключением модуля Юнга для образца, предварительно фиксированного ДЭЭ и модифицированного поливиниловым спиртом.

ИК-спектроскопия

Спектры диффузного отражения, полученные для модифицированных образцов (ПВС и ДК обработанного ксеноперикарда), обнаружили изменения в характере (ширина и форма) полосы, обусловленной валентными колебаниями взаимодействующих связей О–Н – в области $3200\text{--}3600\text{ см}^{-1}$ [16] (рис. 1). Область спектра, полученного для каждого из исследуемых образцов, до 1800 см^{-1} содержит характеристические полосы, относящиеся к белковым

структурам перикардальной ткани, в частности коллагену. Как правило, полосы амида I ($\sim 1700\text{ см}^{-1}$) возникают в результате валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$, связанных с изгибным колебанием N-H . Полосы амида II ($\sim 1575\text{ см}^{-1}$) возникают в результате деформационных колебаний N-H , связанных с валентными колебаниями C-N [17]. Полосы колебаний C-O-C , обуславливающих присутствие эпокси-групп, лежат в области $800\text{--}900\text{ см}^{-1}$ [18]. По данным литературы, присутствие карбонильной группы определяет появление полосы в инфракрасном спектре соединения в области $1660\text{--}1770\text{ см}^{-1}$ [19]. В нашем случае очевидно происходит перекрытие указанной полосы с полосой амида I.

Оценка кальцификации *in vitro*

При микроскопическом анализе срезов, окрашенных на присутствие кальция и полученных после инкубации образцов в растворе для моделирования ускоренной кальцификации *in vitro*, обнаружили уве-

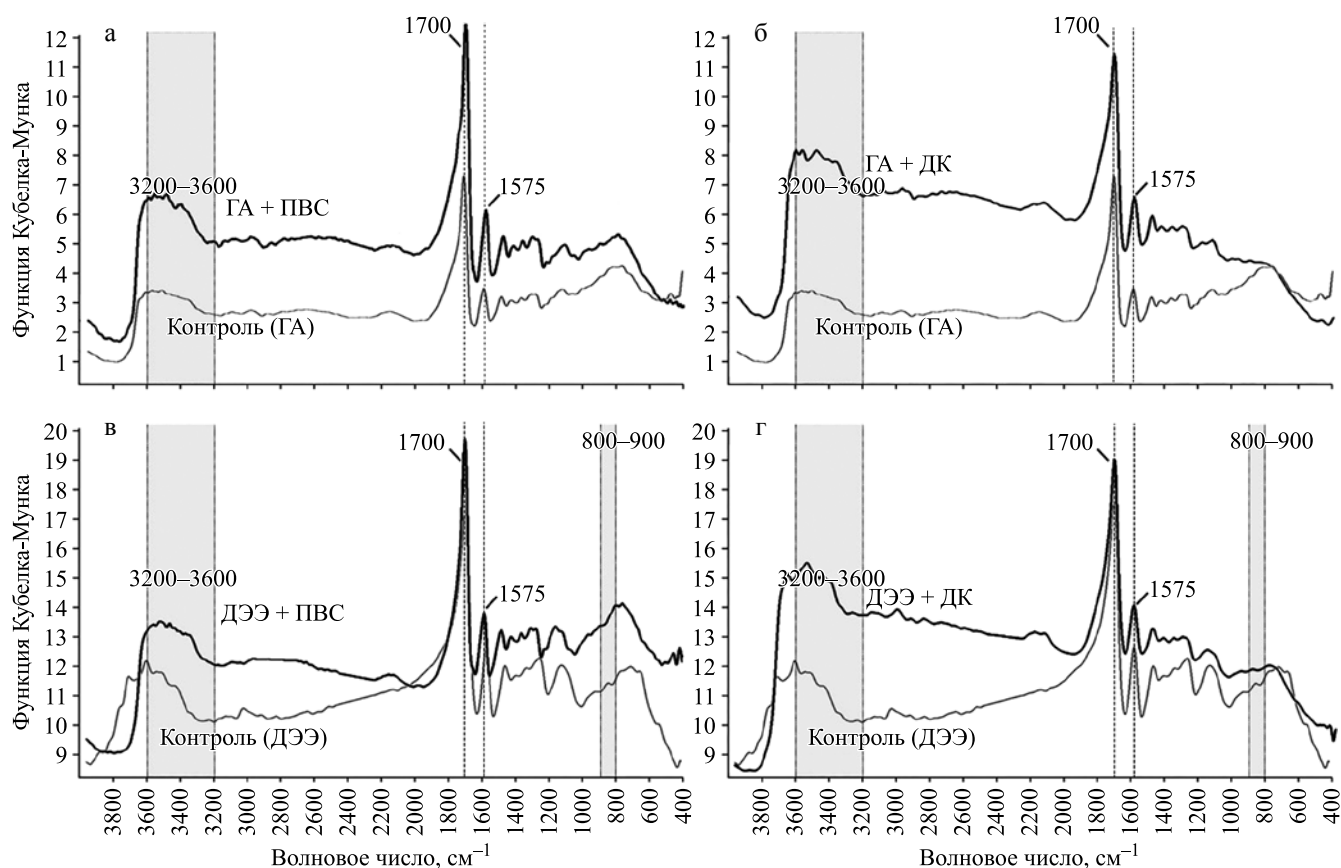


Рис. 1. ИК-спектры диффузного отражения биологического материала, консервированного ДЭЭ и ГА и модифицированного ПВС и ДК: а – сравнение спектров ГА-перикарда, обработанного ПВС, с контролем; б – сравнение спектров ГА-перикарда, обработанного ДК, с контролем; в – сравнение спектров ДЭЭ-перикарда, обработанного ПВС, с контролем; г – сравнение спектров ДЭЭ-перикарда, обработанного ДК, с контролем

Fig. 1. Diffuse reflectance IR spectra of biomaterial stabilized with EDGE and GA, and modified with PVA and TA: а – comparison of the spectra of GA-pericardium treated with PVA with the control; б – comparison of the spectra of GA-pericardium treated with TA with the control; в – comparison of the spectra of EDGE pericardium treated with PVA with the control; г – comparison of the spectra of EDGE pericardium treated with TA with the control

личение резистентности к минерализации всех модифицированных ПВС и ДК материалов по сравнению с контрольными группами (рис. 2). При этом визуально не наблюдали различий в количестве кальция в образцах, обработанных ПВС и ДК, однако отметили большую склонность к формированию кальцификатов для всей параллели тканей, предварительно стабилизированных ГА (рис. 2).

Кальцификация *in vivo*

В результате оценки содержания кальция в образцах ксеноперикарда, имплантированных крысам, обнаружили прежде всего статистически значимо более высокий уровень кальцификации для материала, предварительно стабилизированного ГА, $p < 0,05$ (рис. 3). При этом дополнительная обработка ГА-фиксированной ткани полигидроксисоединени-

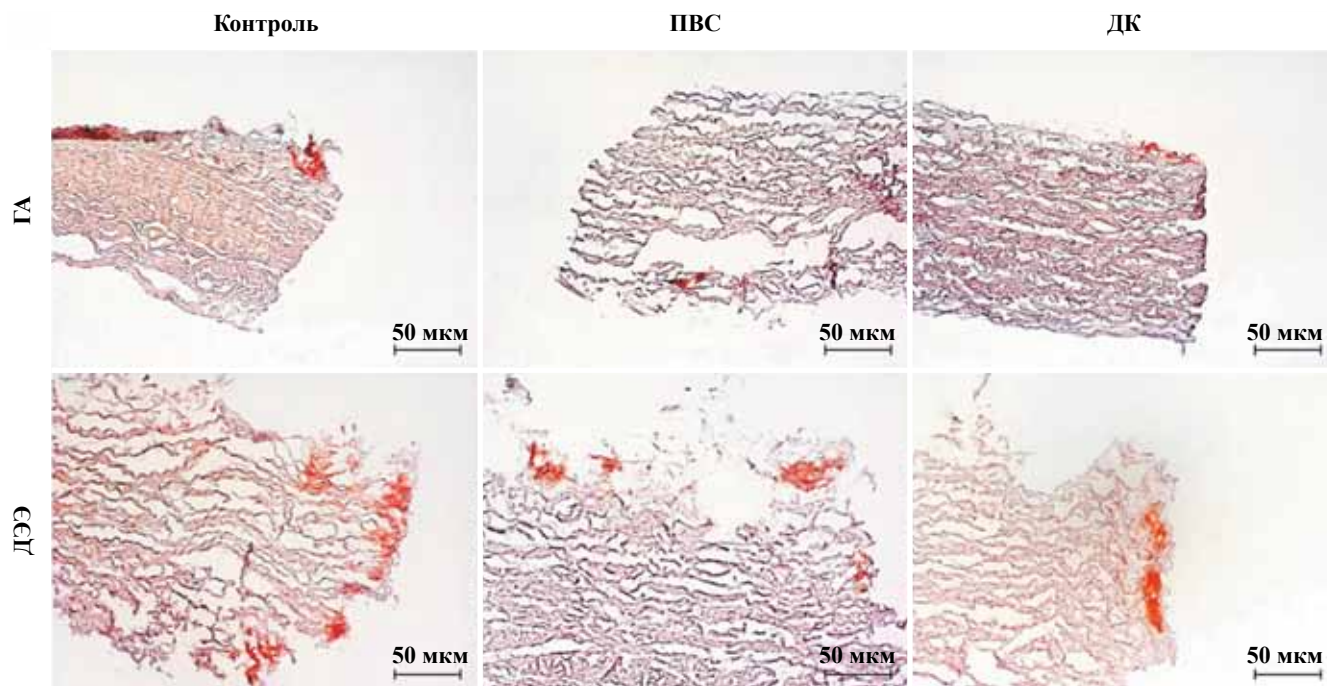


Рис. 2. Гистологические срезы образцов биоматериала, консервированного ДЭЭ и ГА и модифицированного ПВС и ДК. Оценка кальцификации *in vitro*. $\times 200$

Fig. 2. Histological sections of biomaterial samples, stabilized with EDGE and GA, and modified with PVA and TA. Evaluation of *in vitro* calcification. $200\times$

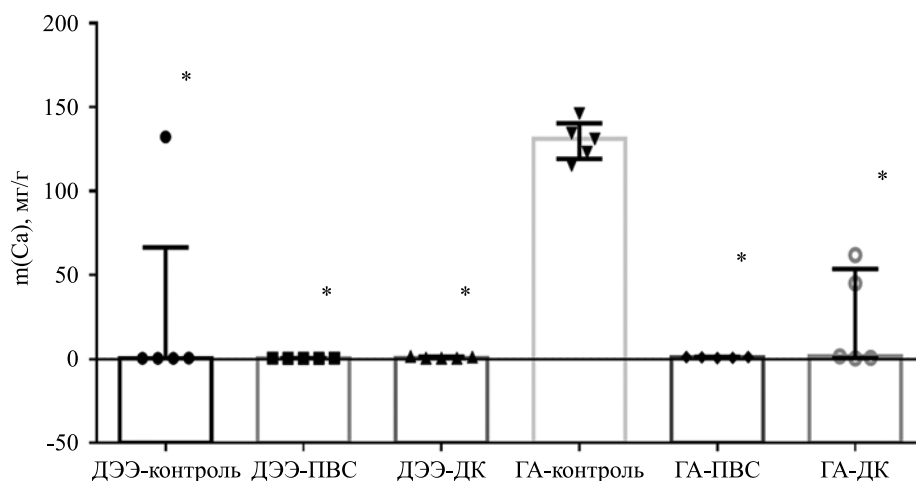


Рис. 3. Количество кальция в образцах, имплантированных крысам на 60 дней.

* – отличается статистически значимо от группы ГА-контроль

Fig. 3. Calcium quantity in samples implanted in rats for 60 days.

* – statistically significantly different from the GA control group

ями (ПВС и ДК) позволила добиться существенного снижения количества кальция в образцах, $p < 0,05$. Уровень кальцификации образцов, предварительно стабилизированных ДЭЭ и обработанных ПВС и ДК, не отличался от контрольной группы ($p = 0,063$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В основе модифицирования полигидроксисоединениями ксеноперикарда, предварительно стабили-

зированного химическими агентами, лежит принцип взаимодействия свободных групп консерванта с гидроксильными группами модификатора. Помимо ковалентных химических связей поливиниловый спирт (I) и дубильная кислота (II) способны к образованию менее стабильных водородных связей с функциональными группами аминокислот молекул коллагена, а также к физической адсорбции в пустотах биоматериала и на его поверхности. Рис. 4 и 5

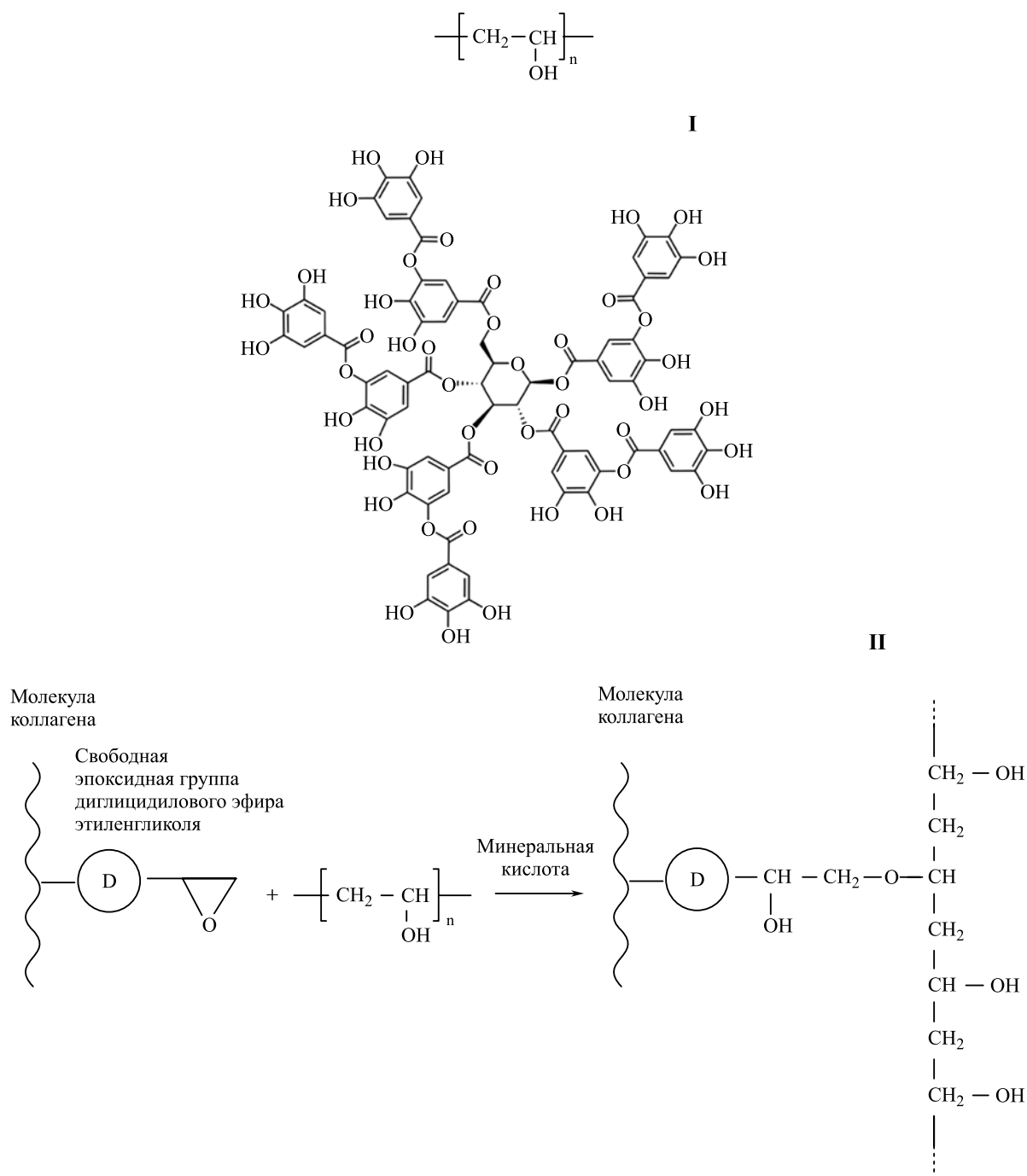


Рис. 4. Взаимодействие эпоксидных групп ДЭЭ-стабилизированного ксеноперикарда с гидроксильными группами поливинилового спирта

Fig. 4. Interaction between epoxy groups in EDGE-stabilized xenopericardium and hydroxyl groups in polyvinyl alcohol

иллюстрируют химические процессы, протекающие в ходе модифицирования на примере реакции с поливиниловым спиртом.

ПВС благодаря особенностям химической структуры основной цепи и наличию гидроксильных групп является нетоксичным и высокогидрофильным соединением. Пленки и гидрогели, изготовленные на его основе, используются, в том числе, в экспериментах при создании полимерного клапана сердца [20]. Дубильная кислота, в свою очередь, была исследована ранее как индивидуальное вещество, стабилизирующее биологическую ткань [21], и как дополнительный компонент при фиксации перикарда глутаровым альдегидом [22]. В результате проведенных работ было обнаружено снижение иммунного ответа организма (эксперимент с крысами) и снижение кальций-связывающей активности биоматериала, а также сохранность коллагеновых волокон биологической ткани [21, 22].

Механические свойства

Полученные в эксперименте показатели прочности образцов контрольных групп в целом схожи с данными литературы [23], где, в том числе, отмечена более высокая прочность материалов, стабилизированных глутаровым альдегидом, по сравнению с ДЭЭ, что коррелирует с результатами, полученными нами ранее.

Повышение прочностных характеристик перикарда, модифицированного ПВС и ДК, может свидетельствовать об образовании дополнительных межфибриллярных сшивок в коллагене [24]. При этом отсутствие статистически значимых различий прочностей между группами ДК и ПВС хоть и не позволяет однозначно утверждать, но указывает на равнозначность данных соединений в химическом

аспекте. Однако представленная схема химического взаимодействия отражает лишь предполагаемый механизм реакции, вероятно, помимо предложенного объяснения возможны и другие пути, что связано со сложностью исследуемых систем. В то же время при отсутствии критического влияния на модуль Юнга и эластичность модифицирования материала можно судить и об отсутствии негативного влияния на структуру перикарда используемых реагентов и условиях реакции.

ИК-спектроскопия

Изменение характера полосы в области спектра, обусловленной валентными колебаниями О–Н-связей взаимодействующих гидроксильных групп, может быть обусловлено разрывом связей непрореагировавших эпоксидных групп консерванта, образованием вследствие этого новых гидроксильных групп, новых ковалентных и водородных связей в случае ДЭЭ-консервированных образцов. При этом основной вклад в увеличение ширины полосы вносит непосредственное притяжение к поверхности биологической ткани полигидроксильных соединений (ПВС и ДК). Неоднозначность интерпретации ИК-спектров обусловлена сложностью состава и строения биологических структур исследуемого материала. В то же время отсутствие значимых изменений в расположении характеристических полос спектра свидетельствует о сохранности структуры ткани, в частности, третичных молекул коллагена и эластина. На основании вышесказанного можно судить об отсутствии негативного влияния модифицирования на архитектуру биологического материала.

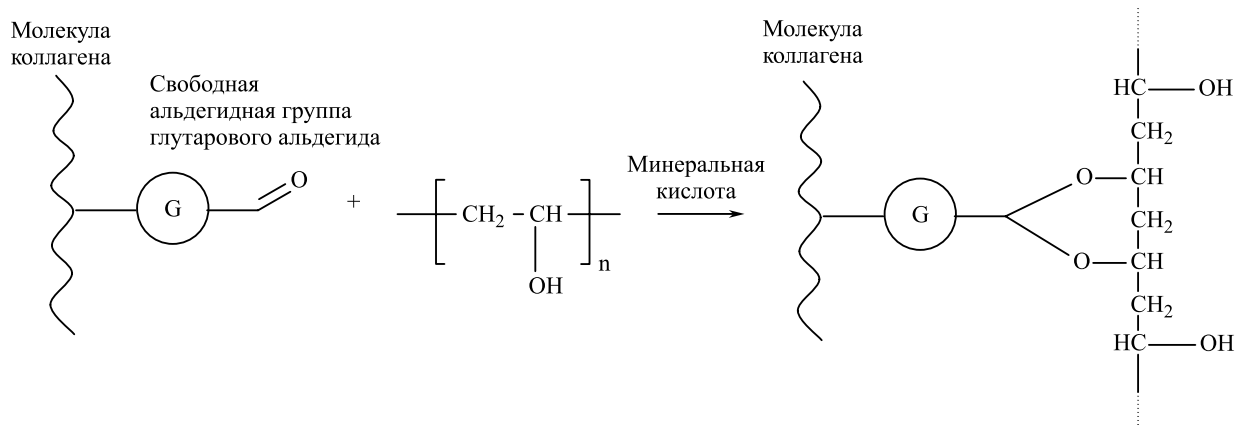


Рис. 5. Образование полуацеталей в результате взаимодействия альдегидной группы глутарового альдегида и двух ближайших гидроксильных групп поливинилового спирта

Fig. 5. Hemiacetal formation as a result of interaction between the aldehyde group in glutaraldehyde and two nearest hydroxyl groups in polyvinyl alcohol

Кальцификация *in vitro*

Количество осадка фосфата кальция в модельной системе *in vitro* ограничено и зависит от исходных концентраций рабочего раствора. При этом в токе крови на поверхности имплантата образуется относительно неограниченное количество соли. Более того, осадок фосфата кальция в системе *in vitro* является случайным по сравнению с патологической кальцификацией. Следовательно, природа кристаллической минеральной фазы в системе *in vitro* мало предсказуема и может отличаться от *in vivo*. Кроме того, есть убедительные доказательства, подтверждающие роль клеток в кальцификации [25]. Однако предложенная модель *in vitro* может быть использована для объяснения образования пассивных отложений, которые не подразумевают клеточного вовлечения [26].

Полигидроксильное покрытие, сформированное на поверхности биологических материалов, модифицированных поливиниловым спиртом и дубильной кислотой, представляет собой высокогидрофильную поверхность, которая в условиях физиологической среды имеет нейтральную реакцию в случае ПВС и слабокислую при использовании ДК. За счет нейтрализации свободных групп консервантов, способных провоцировать накопление кальция в ткани, а также ввиду заполнения пустот в структуре материала [27] такая модификация, вероятно, частично ограничивает проникновение ионов кальция и фосфат-ионов в толщу ткани, поскольку существующие пространства представляют собой потенциальные центры нуклеации кальцификатов [14].

Кальцификация *in vivo*

Снижение уровня кальцификации ГА-консервированного перикарда в результате модифицирования ПВС и ДК, вероятно, связано с уменьшением токсичности альдегидных групп консерванта, и как следствие, сокращением воспалительного ответа. Известно, что воспаление предшествует развитию минерализации имплантированных тканей [28]. Кроме того, согласно данным литературы [29], дубильная кислота способна связывать эластин, который также является промотирующим фактором в развитии кальцификации. Подобных сведений о поливиниловом спирте в литературе не обнаружено, поэтому данный вопрос требует экспериментального подтверждения. В то же время в группе ДЭЭ содержание кальция оказалось ниже, чем та же величина для контрольной группы ГА. Однако представленная модель имплантации крысам не дает полной картины, поскольку отдаленные клинические результаты свидетельствуют о развитии кальцификации биологических протезов клапана сердца, консервированных ДЭЭ [8]. По этой причине модифицирование необходимо и предложенные нами в настоящей работе способы

могут быть вполне перспективными, поскольку демонстрируют кальций-связывающую резистентность обработанных тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупный анализ результатов исследования продемонстрировал способность модифицированных ПВС и ДК тканей, предварительно консервированных ГА и ДЭЭ, к снижению кальций-связывающей активности и повышению прочности, что свидетельствует о перспективах клинического применения предложенных способов обработки. В то же время вопрос отдаленной реакции организма требует дальнейшего изучения долгосрочной стабильности модифицированного биоматериала в условиях физиологического кровотока.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hoerstrup SP, Weber B. Biological heart valves. *Eur Heart J*. 2015; 36: 325–332. doi: 10.1093/eurheartj/ehu483.
2. Chambers J. Prosthetic heart valves. *Int J Clin Pract*. 2014; 68: 1227–1230. doi: 10.1111/ijcp.12309.
3. Li KYC. Bioprosthetic Heart Valves: Upgrading a 50-Year Old Technology. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6: 47. doi: 10.3389/fcvm.2019.00047.
4. Mirsadraee S, Wilcox HE, Watterson KG, Kearney JN, Hunt J, Fisher J, Ingham E. Biocompatibility of acellular human pericardium. *J Surg Res*. 2007; 143: 407–414. doi: 10.1016/j.jss.2007.01.026.
5. Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Chung A, Stapor M, Bochenek M. Aortic valve replacement with a novel anti-calcification technology platform. *Kardiologia Polska*. 2015; 73: 317–322. doi: 10.5603/KP.a2014.0214.
6. Barbarash O, Rutkovskaya N, Hryachkova O, Gruzdeva O, Uchasova E, Ponasenko A et al. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction of xenoaortic bioprosthetic heart valves. *J Patient Preference and Adherence*. 2015; 9: 389–399. doi: 10.2147/PPA.S76001.
7. Migneault I, Dartiguenave C, Bertrand MJ, Waldron KC. Glutaraldehyde: behavior in aqueous solution, reaction

- with proteins, and application to enzyme crosslinking. *Biotechniques*. 2004; 37: 790–796, 798–802.
8. Козлов БН, Петлин КА, Пряхин АС, Середкина ЕБ, Панфилов ДС, Шипулин ВМ. Непосредственные и отдаленные результаты применения биопротезов «ЮниЛайн» в аортальной позиции. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2017; 5: 37–42. Kozlov BN, Petlin KA, Pryakhin AS, Seredkina EB, Panfilov DS, Shipulin VM. Neposredstvennye i otдалennye rezul'taty primeneniya bioprotezov «YuniLayn» v aortal'noy pozitsii. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya*. 2017; 5: 37–42. doi: 10.24411/2308-1198-2017-00005.
 9. Shang H, Claessens SM, Tian B, Wright GA. Aldehyde reduction in a novel pericardial tissue reduces calcification using rabbit intramuscular model. *J Mater Sci Mater Med*. 2016; 28: 16. doi: 10.1007/s10856-016-5829-8.
 10. Bre LP, McCarthy R, Wang W. Prevention of bioprosthetic heart valve calcification: strategies and outcomes. *Curr Med Chem*. 2014; 21: 2553–2564. doi: 10.2174/0929867321666131212151216.
 11. Tam H, Zhang W, Feaver KR, Parchment N, Sacks MS, Vyavahare N. A novel crosslinking method for improved tear resistance and biocompatibility of tissue based biomaterials. *Biomaterials*. 2015; 66: 83–91. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.011.
 12. Lim HG, Kim GB, Jeong S, Kim YJ. Development of a next-generation tissue valve using a glutaraldehyde-fixed porcine aortic valve treated with decellularization, α -galactosidase, space filler, organic solvent and detoxification. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 48: 104–113. doi: 10.1093/ejcts/ezu385.
 13. Rapoport HS, Connolly JM, Fulmer J, Dai N, Murti BH, Gorman RC, Gorman JH, Alferiev I, Levy RJ. Mechanisms of the *in vivo* inhibition of calcification of bioprosthetic porcine aortic valve cusps and aortic wall with triglycidylamine/mercapto bisphosphonate. *Biomaterials*. 2007; 28: 690–699. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.09.029.
 14. Jeong S, Yoon EJ, Lim HG, Sung SC, Kim YJ. The effect of space fillers in the cross-linking processes of bioprostheses. *BioResearch Open Access*. 2013; 2: 98–106. doi: 10.1089/biores.2012.0289.
 15. Lopez-Moya M, Melgar-Lesmes P, Koldaivelu K, de la Torre Hernández JM, Edelman ER, Balcells M. Optimizing Glutaraldehyde-Fixed Tissue Heart Valves with Chondroitin Sulfate Hydrogel for Endothelialization and Shielding against Deterioration. *Biomacromolecules*. 2018; 19: 1234–1244. doi: 10.1021/acs.biomac.8b00077.
 16. Chen Y-N, Peng L, Liu T, Wang Y, Shi S, Wang H. Poly(vinyl alcohol)-Tannic Acid Hydrogels with Excellent Mechanical Properties and Shape Memory Behaviors. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016; 8: 27199–27206. doi: 10.1021/acsami.6b08374.
 17. Suchý T, Šupová M, Sauerová P, Verdánová M, Sucharda Z, Rýgllová Š, Žaloudková M, Sedláček R, Kalbáčová MH. The effects of different cross-linking conditions on collagen-based nanocomposite scaffolds—an *in vitro* evaluation using mesenchymal stem cells. *Biomed Mater*. 2015; 10: 065008. doi: 10.1088/1748-6041/10/6/065008.
 18. Mallard I, Landy D, Fourmentin S. Evaluation of Polyethylene Glycol Crosslinked β -CD Polymers for the Removal of Methylene Blue. *Appl Sci*. 2020; 10: 4679. doi: 10.3390/app10134679.
 19. Gao S, Yuan Z, Guo W, Chen M, Liu S, Xi T, Guo Q. Comparison of glutaraldehyde and carbodiimides to crosslink tissue engineering scaffolds fabricated by decellularized porcine menisci. *Mater Sci Eng C*. 2017; 71: 891–900. doi: 10.1016/j.msec.2016.10.074.
 20. Muppalaneni S, Omidian H. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective. *J Develop Drugs*. 2013; 2: 112. doi: 10.4172/2329-6631.1000112.
 21. Cwalina B, Turek A, Nozynski J, Jastrzebska M, Nawrat Z. Structural Changes in Pericardium Tissue Modified with Tannic Acid. *Int J Artif Organs*. 2005; 28 (6): 648–653. doi: 10.1177/039139880502800614.
 22. Wang D, Jiang H, Li J, Zhou JY, Hu SS. Mitigated calcification of glutaraldehyde-fixed bovine pericardium by tannic acid in rats. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121: 1675–1679. doi: 10.1097/00029330-200809010-00017.
 23. Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Yuzhalin AE, Savrasov GV, Glushkova TV, Vasukov GU et al. Comparison of xenopericardial patches of different origin and type of fixation implemented for TAVI. *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*. 2017; 25 (1): 44–59. doi: 10.1504/IJBET.2017.086551.
 24. Gu L, Shan T, Ma Y, Tay FR, Niu L. Novel Biomedical Applications of Crosslinked Collagen. *Trends Biotechnol*. 2018; 37: 464–491. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.10.007.
 25. D'Alessandro CC, Komninou MA, Badria AF, Korosis S, Koutsoukos P, Mavrilas D. Calcification assessment of bioprosthetic heart valve tissues using an improved *in vitro* model. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020; 67: 2453–2461. doi: 10.1109/tbme.2019.2963043.
 26. Vasudev SC, Moses LR, Sharma CP. Covalently bonded heparin to alter the pericardial calcification. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2000; 28: 241–253. doi: 10.3109/10731190009119355.
 27. Vasudev SC, Chandy T. Polyethylene glycol-grafted bovine pericardium: a novel hybrid tissue resistant to calcification. *J Mater Sci: Mater*. 1999; 10: 121–128. doi: 10.1023/a:1008925204988.
 28. Hulin A, Hego A, Lancellotti P, Oury C. Advances in Pathophysiology of Calcific Aortic Valve Disease Propose Novel Molecular Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5: 21. doi: 10.3389/fcvm.2018.00021.
 29. Isenburg JC, Karamchandani NV, Simionescu DT, Vyavahare NR. Structural requirements for stabilization of vascular elastin by polyphenolic tannins. *Biomaterials*. 2006; 27: 3645–3651. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.016.

Статья поступила в редакцию 17.11.2020 г.
The article was submitted to the journal on 17.11.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-84-90

КЛАПАНСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ НА АОРТАЛЬНОМ КЛАПАНЕ И ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЕ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Г.А. Акопов, Т.Н. Говорова, А.С. Иванов

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

В данной статье представлены непосредственные результаты клапансохраняющих операций на аортальном клапане и восходящей аорте при радикальной коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца. **Материалы и методы.** В исследование вошли 50 пациентов с аортальной недостаточностью, оперированных в нашем центре с 2011-го по 2019 г. Средний возраст составил 48 ± 16 лет, 64% мужчины ($n = 32$). В исследование вошли пациенты с трехстворчатым ($n = 36$; 72%) и двустворчатым ($n = 14$; 28%) аортальным клапаном. Реимплантация аортального клапана выполнена у 32 (64%) пациентов, ремоделирование корня аорты – у 1 (2%). Без реконструкции и ремоделирования корня аорты – 17 (34%) пациентов. В сочетании с коронарным шунтированием – 4 (8%), с пластикой митрального и трикуспидального клапанов – 4 (8%). **Результаты.** Летальных случаев за период в 30 дней не наблюдали. В 1 случае (2%) в связи с полной атриовентрикулярной блокадой был установлен постоянный электрокардиостимулятор. Неврологических и коронарных событий, а также случаев возникновения эндокардита не наблюдали. У всех пациентов (100%) недостаточность на аортальном клапане после хирургической коррекции по данным эхокардиографического исследования не превышала I-й степени. На аортальном клапане средний и пиковый градиент составили 8 ± 6 и 15 ± 7 мм рт. ст. соответственно. **Выводы.** Реконструктивная хирургия с сохранением нативных створок I и II типа, как двустворчатых, так и трехстворчатых аортальных клапанов является прекрасной альтернативой протезированию с отличными послеоперационными результатами, с низкими клапанассоциированными осложнениями и низкой смертностью.

Ключевые слова: клапансохраняющий, реконструкция аортального клапана, аортальная недостаточность.

VALVE-SPARING OPERATIONS ON THE AORTIC VALVE AND THE ASCENDING AORTA: RADICAL CORRECTION OF CONGENITAL AND ACQUIRED HEART DISEASES. IMMEDIATE OUTCOMES

G.A. Akopov, T.N. Govorova, A.S. Ivanov

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

This paper presents the immediate outcomes of valve-sparing operations on the aortic valve and ascending aorta in radical correction of congenital and acquired heart disease. **Materials and methods.** The study enrolled 50 patients with aortic insufficiency who were operated upon at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs from 2011 to 2019. The mean age was 48 ± 16 years, 64% of them were men ($n = 32$). The study included patients with tricuspid ($n = 36$, 72%) and bicuspid ($n = 14$, 28%) aortic valves. Aortic valve reimplantation was performed in 32 (64%) patients, aortic root remodeling - in 1 (2%). 17 (34%) patients had no aortic root reconstruction or remodeling. Aortic valve reimplantation was done in 4 (8%) cases in

Для корреспонденции: Говорова Туйаара Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (855) 852-30-17. E-mail: tuyagov@inbox.ru

Corresponding author: Tuyara Govorova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (855) 852-30-17. E-mail: tuyagov@inbox.ru

combination with coronary artery bypass grafting, and in 4 (8%) with mitral and tricuspid valve repair. **Results.** Thirty-day mortality was 0%. In 1 case (2%), a permanent pacemaker was installed due to complete atrioventricular block. There were no neurological and coronary events, and cases of endocarditis. In all patients (100%), aortic valve insufficiency after surgical correction did not exceed grade 1 according to echocardiographic follow-up examination. On aortic valve mean and peak gradients were 8 ± 6 and 15 ± 7 mm Hg, respectively. **Findings.** Type I and II valve-sparing reconstructive surgery (for bicuspid and tricuspid aortic valves) is an excellent alternative to prosthetic repair with great postoperative outcomes, low valve-associated complications and low mortality.

Keywords: valve-sparing surgery, aortic valve reconstruction, aortic insufficiency, aortic regurgitation.

Согласно европейским исследованиям, основную группу больных с аортальной недостаточностью составляют пациенты с дистрофическими заболеваниями, примерно две трети всех наблюдений [1]. Среди них значимая группа пациентов имеет эластичные некальцинированные трехстворчатые или двустворчатые клапаны с аортальной недостаточностью I типа (расширение корня аорты с нормальной подвижностью створок) или II типа (пролапс створок) [2, 3].

Врожденный супрааортальный стеноз является редчайшим обструктивным поражением левого желудочка. По технологии Doty, выполняется перевернутый Y-образный разрез на восходящей аорте вниз к некоронарному синусу и правому коронарному синусу слева от устья правой коронарной артерии. В некоторых случаях разрез в правом коронарном синусе выполняется справа от устья правой коронарной артерии, если коронарная артерия располагается слишком близко к комиссуре между левой и правой створками аортального клапана. Расширенная аортопластика направлена на более симметричное увеличение корня аорты путем пришивания перевернутой Y-образной заплаты в некоронарный синус и правый коронарный синус. Несмотря на малое количество наблюдений, многие авторы считают эту технику более предпочтительной.

В 2017 году Tirone David представил свои отдаленные результаты реимплантации аортального клапана за прошедшие 20 лет работы. Госпитальная летальность составила 1%, выживаемость – 72%, свобода от реопераций – 96% [4]. В том же году реконструктивные клапаносохраняющие операции вошли в Европейские рекомендации клапанных заболеваний как альтернатива протезированию аортального клапана (класс IC) [5, 6]. На сегодняшний день выбор доступа для реконструкции корня аорты не влияет на отдаленные результаты, а мини-инвазивный доступ имеет отличные ранние и среднеотдаленные результаты по сравнению с традиционным срединным доступом [7].

Немало вопросов вызывает реконструкция двустворчатых клапанов, в 2019 году американские коллеги проанализировали 770 публикаций и 92 крупные статьи, отобрав 26 исследований. Результаты показали низкую госпитальную смертность, высокую

5-летнюю выживаемость и низкий риск реопераций. Также авторы отмечают, что укрепление фиброзного кольца улучшают отдаленные результаты, а кальциноз и фиброз створок, напротив, увеличивают риск повторного вмешательства [8, 9]. Также предиктором возврата аортальной недостаточности >2+ может являться недостаточная высота коаптации створок, менее 9 мм при интраоперационной оценке [6].

Цель: оценить непосредственные результаты клапаносохраняющих реконструкций при недостаточности аортального клапана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 50 пациентов с аортальной недостаточностью, оперированные в нашем центре с 2011-го по 2019 г. Средний возраст составил 48 ± 16 лет, 64% мужчины ($n = 32$). В исследование вошли пациенты с трехстворчатым ($n = 36$, 72%) и двустворчатым ($n = 14$, 28%) аортальными клапанами. У 5 пациентов (10%) был диагностированный синдром Марфана. Всем пациентам до операции были проведены стандартные обследования (электрокардиография, эхокардиография, рентгеновская спиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием, а также обследования для исключения сопутствующей патологии). Дооперационная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У 47 пациентов коррекция порока выполнена через срединную стернотомию (94%), в остальных – через верхнюю срединную мини-стернотомию. Канюляция проводилась в аорту и правое предсердие, дренирование левого желудочка проводили через правую верхнюю легочную вену. При сочетанной и комбинированной патологии использовались две канюли в нижнюю и верхнюю полые вены. Защита миокарда осуществлялась селективным введением холодового кардиopleгического раствора. При изолированном поражении проводилась кровяная гиперкалиевая кардиopleгия по методике Калафиори, при сочетанной патологии – кустодиол. Объемы и кратность введения варьировались в зависимости от характеристики пациента и объема выполняемого хирургического вмешательства.

Таблица 1

Дооперационная характеристика пациентов
Preoperative Patient Characteristics (n = 50)

Характеристики	Показатели
Мужской пол, n (%)	32 (64)
Возраст	48 ± 16
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (76)
Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, n (%)	12 (24)
Расслоенная аневризма типа А по классификации Stanford, n (%)	8 (16)
Аневризма восходящего отдела аорты, n (%)	35 (70)
Аневризма дуги аорты, n (%)	2 (4)
Порок митрального клапана, n (%)	12 (24)
Порок трикуспидального клапана, n (%)	7 (14)
Синдром Марфана, n (%)	5 (10)
Недостаточность кровообращения по Нью-Йоркской классификации, n (%)	
Класс I	0
Класс II	10 (20)
Класс III	32 (64)
Класс IV	17 (34)
Недостаточность аортального клапана, n (%)	
<2-й степени	17 (34)
2-й степени	12 (24)
≥3-й степени	21 (42)
Двустворчатый аортальный клапан, n (%)	14 (28)
Трехстворчатый аортальный клапан, n (%)	36 (72)
Фракция выброса, %	60 ± 7
Индекс массы миокарда левого желудочка	226,1 ± 44,5

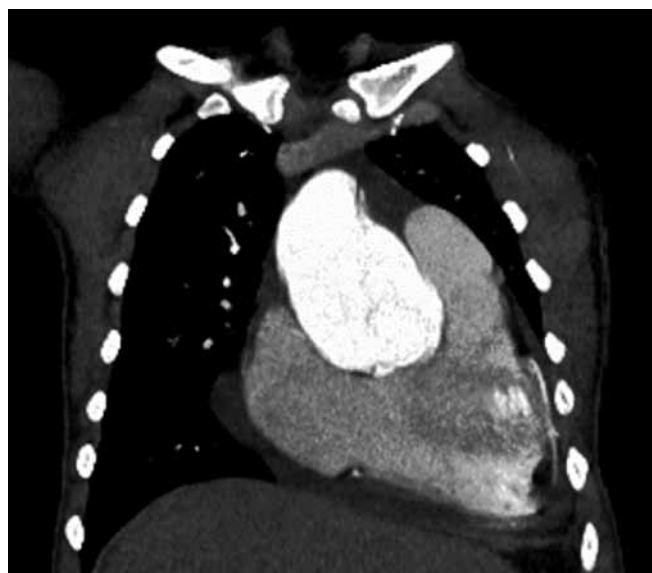


Рис. 1. Рентгенспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, контраст в просвете восходящего отдела аорты

Fig. 1. Contrast-enhanced chest CT scan, lumen of the ascending aorta

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

09.01.2019 г. в кардиохирургическое отделение поступила пациентка Г., 31 г., с диагнозом: «Синдром Марфана. Расслаивающая аневризма аорты, I тип по De Bakey, подострая стадия. Недостаточность аортального клапана III степени. Недостаточность митрального клапана II степени и трикуспидального клапана II степени. Легочная гипертензия II степени. Мерцательная аритмия, пароксизмальная форма. Недостаточность кровообращения IIб, функциональный класс IV».

Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдает артериальной гипертензией, с максимумом до 180/100 мм рт. ст. В 2019 году при проведении эхокардиографического исследования по месту жительства выявлена аневризма аорты с расширением восходящего отдела аорты до 6,7 см.

На момент осмотра состояние средней степени тяжести. Марфаноидная внешность, сколиоз. Акроцианоз, пастозность голеней и стоп. АД – 130/60 мм рт. ст. ЧСС – 74 удара в минуту. Тоны сердца приглушены, аритмичные. Во втором межреберье справа выслушивается систолический шум, на верхушке – диастолический шум. На ЭКГ мерцательная аритмия, нормоформа, отклонение ЭОС влево.

По данным ЭхоКГ, фиброзное кольцо аортального клапана 2,5 см, на уровне синусов Вальсальвы 6,0 см, восходящий отдел аорты 7,5 см, дуга 2,9 см. Левое предсердие 5,5 см (передне-задний размер), 5,3 × 6,6 см (из апикального доступа). Правый желудочек 3,6 см. Левый желудочек: КДР 6,8 см, КДО 238 мл, КСР 4,8 см, КСО 106 мл, УО 132 мл. ФВ 56% (по Тејхольцу). МЖП 1,2 см, задняя стенка ЛЖ 1,25 см. ММЛЖ 495,1 г. Индекс ММЛЖ 257,3 г/м². Регургитация на аортальном клапане 3-й степени, на митральном клапане – 2-й степени, на трикуспидальном – 2-й степени. Давление в легочной артерии 50 мм рт. ст.

По данным РСКТ ОГК: ФК АК 3,5 см, диаметр восходящего отдела 8,3 см, на уровне синусов Вальсальвы 5,2 см, диаметр дуги аорты 2,9 см. КДР ЛЖ 7,7 см (рис. 1).

По данным УЗИ БЦА и артерий нижних конечностей – без гемодинамически значимых стенозов. Коронарография: правый тип, без гемодинамически значимых стенозов.

10.01.2019 г. выполнено протезирование восходящего отдела аорты по методике David и дуги аорты многобрашневым протезом в условиях ИК, циркуляторного ареста и СПГМ.

Интраоперационно: сердце увеличено за счет левого желудочка, систоло-диастолическое дрожание над аортой, легочная артерия не напряжена. Аорта в восходящем отделе расширена до 8 см. Аневризматическое расширение аорты заканчивается в месте

перехода восходящего отдела в дугу аорты. Дальше аорта около 2 см в диаметре.

Канюлированы дуга аорты и полые вены с обходом последних (рис. 2). Начато ИК с гипотермией 24,8 °С, защита миокарда охлажденным кардиopleгическим раствором «Кустодиол» (3 литра) в устья коронарных артерий. Дренаживание сердца через правую верхнюю легочную вену.

После пережатия аорты выполнена продольная аортотомия. При осмотре – стенка аорты дегенеративно изменена, истончена (рис. 3). Расслоение начинается в области синусов Вальсальвы некоронарного и правого коронарного с отрывом устья правой коронарной артерии и уходит за аортальный зажим. Стенка аорты расслоена циркулярно с множественными разрывами интимы в восходящем отделе. Аортальный клапан трехстворчатый, створки с краевым уплотнением, провисают в полость левого желудочка в месте с отслоенными комиссурами, фиброзное кольца аортального клапана около 3 см (рис. 4).

Иссечен восходящий отдел аорты с выделением комиссур аортального клапана и устьев коронарных артерий на площадках. Двенадцатью П-образными швами на прокладках со стороны желудочка с выколом наружу прошито фиброзное кольцо аортального клапана. Корень аорты реимплантирован в сосудистый протез «Gelweave-32 Valsalva». Несколькими узловыми швами выполнена пликация правой коронарной и некоронарной створки (рис. 5).

На фоне гипотермии 25 °С остановлено искусственное кровообращение и начата билатеральная селективная перфузия головного мозга через брахиоцефальный ствол и левую общую сонную артерию. Снят зажим с аорты. Стенка аорты на уровне дуги также расслоена на 2/3 с разрывами интимы в нескольких местах и отрывом устьев брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии. Дуга аорты иссечена. Диаметр нисходящей грудной аорты 18 мм, что не позволило низвести в нисходящую аорту «хобот слона». Непрерывным обвивным швом сформирован дистальный анастомоз много-

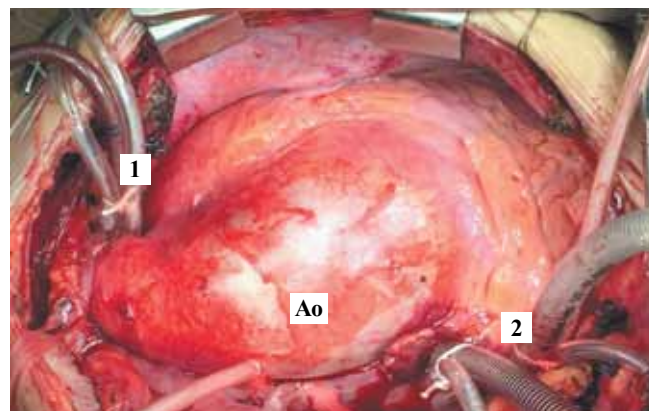


Рис. 2. Канюлированы дуга аорты (1) и полые вены (2)

Fig. 2. Cannulation of the aortic arch (1) and vena cava (2)

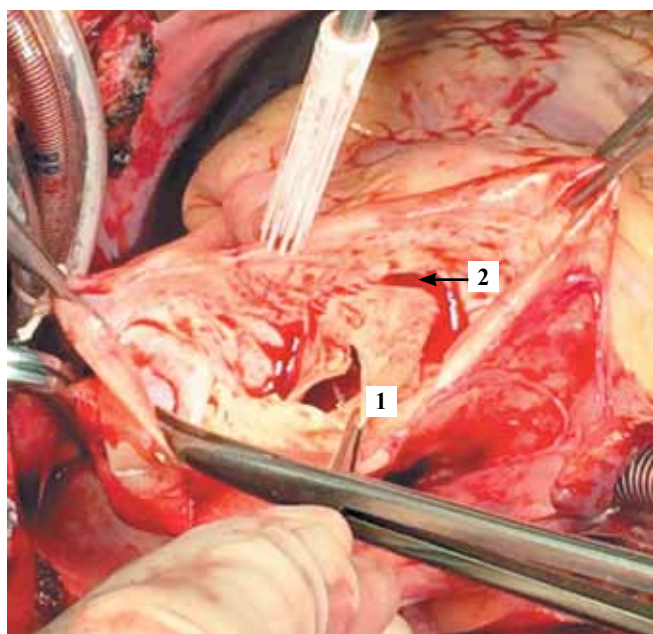


Рис. 3. Продольная аортотомия. 1 – аортальный клапан, 2 – устье правой коронарной артерии

Fig. 3. Longitudinal aortotomy. 1 – aortic valve, 2 – right coronary arterial orifice

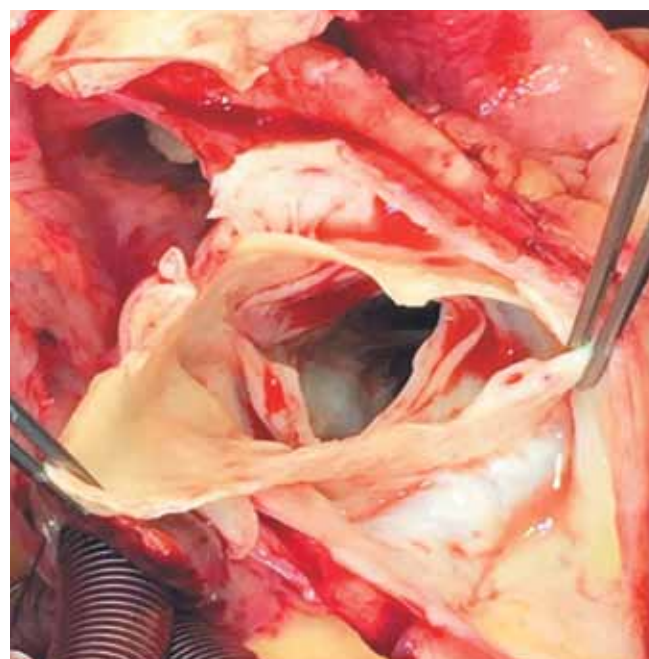


Рис. 4. Корень аорты

Fig. 4. Aortic root

браниевого протеза с нисходящей аортой с пластикой стенки аорты по типу сэндвича. Канюляция дополнительной брании протеза. Начата перфузия дистальных отделов.

Непрерывным обвивным швом пролен 5-0 сформирован анастомоз дистальной брании протеза с левой подключичной артерией. Пущен кровоток по подключичной артерии.

Непрерывным обвивным швом пролен 5-0 сформирован межпротезный анастомоз (протез восходя-

щей аорты и многобраниевый протез). Снят зажим с аорты, восстановлен коронарный кровоток.

Непрерывным обвивным швом пролен 5-0 сформирован анастомоз средней брании протеза с левой сонной артерией. Пущен кровоток по ЛСА. Непрерывным обвивным швом пролен 5-0 сформирован анастомоз проксимальной брании протеза с брахиоцефальным стволом. Пущен кровоток по брахиоцефальному стволу (рис. 6).

После согревания сердечная деятельность восстановилась с помощью двух разрядов дефибрилятора, практически сразу с синусовым ритмом. В конце операции удовлетворительная гемодинамика на фоне умеренных доз катехоламинов (Допамин 3 мкг/кг/мин и Добутамин 2 мкг/кг/мин).

Окончено ИК, деканюляция полых вен и аорты. Перфузионная браниа перевязана с прошиванием. К миокарду правого желудочка подшит электрод. Гемостаз. Полость перикарда и переднего средостения дренированы, ушит перикард, грудина стянута семью проволоочными швами. П/о рана послойно ушита наглухо. Йод. Асептическая наклейка.

Время ИК – 271 мин, ишемия миокарда – 216 мин, циркуляторный арест – 40 мин, СПГМ – 110 мин. Интраоперационная кровопотеря 1000 мл. Общая длительность ИВЛ II часов 29 минут. Нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии 1 сутки. По страховочным дренажам за первые сутки поступило 300 мл серозно-геморрагического отделяемого.

Послеоперационный период протекал без особенностей. По данным ЭхоКГ, фиброзное кольцо аортального клапана 2,4 см, восходящий отдел аорты 3,4 см, дуга 3,0 см. Левое предсердие 4,4 × 5,2 см

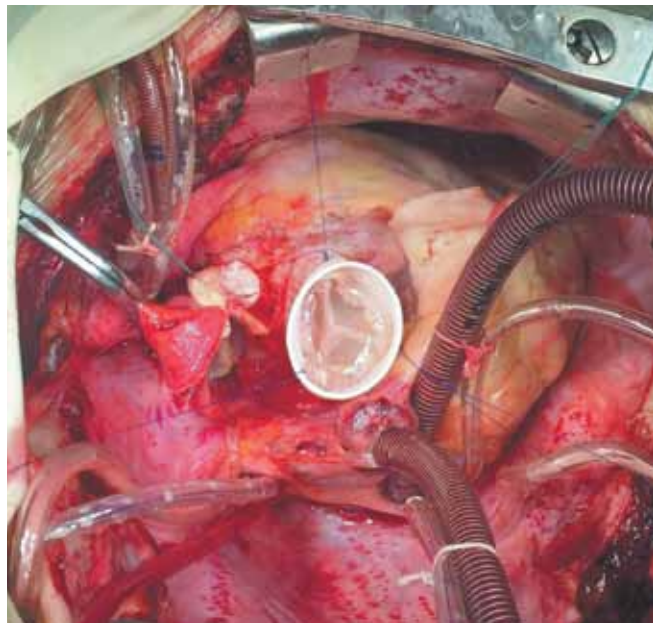


Рис. 5. Реимплантация корня аорты линейным протезом

Fig. 5. Valve sparing aortic root replacement, David procedure

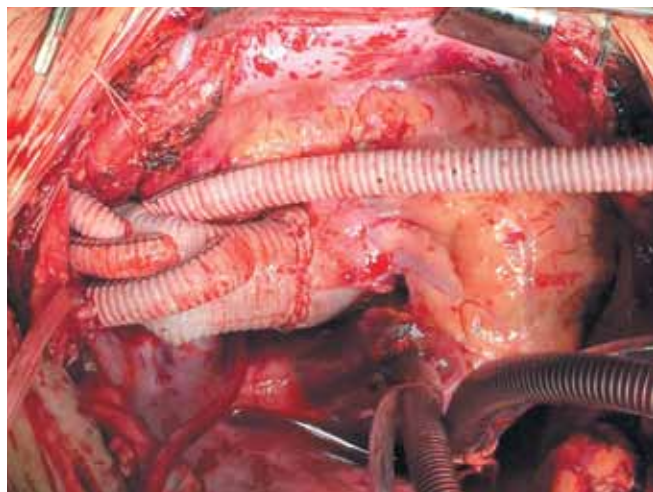


Рис. 6. Протезирование дуги аорты многобраниевым протезом

Fig. 6. Aortic arch replacement using a trifurcated branched graft



Рис. 7. 3D-реконструкция в послеоперационном периоде.

Fig. 7. 3D volume rendered CT reconstruction

(из апикального доступа). Левый желудочек: КДР 5,9 см, КДО 174 мл, КСР 4,2 см, КСО 78 мл, УО 96 мл. ФВ 57% (по Тейхольцу). МЖП 1,2 см, задняя стенка ЛЖ 1,2 см. ММЛЖ 375,7 г. Индекс ММЛЖ 195,2 г/м². Регургитация на аортальном клапане 1-й степени, на митральном клапане – 1-й степени, на трикуспидальном – 1-й степени. Давление в легочной артерии 26 мм рт. ст. Выполнено РСКТ ОГК с 3D-реконструкцией в послеоперационном периоде (рис. 7).

Результаты гистологического исследования – диспластически измененная аорта.

Пациентка была выписана на 17-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога и хирурга по месту жительства.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическая коррекция и послеоперационные показатели представлены в табл. 2.

Операцию David I выполняли у 23 пациентов (46%), Florida Sleeve – у 9 (18%), изолированную

пластику створок аортального клапана без протезирования корня аорты – у 11 (22%). Центральную пликацию створок провели 18 пациентам (36%).

Повторное подключение искусственного кровообращения было необходимо в 2 случаях в связи с прорезыванием шва устья правой коронарной артерии (4%).

Летальных случаев за период в 30 дней не наблюдали. В 1 случае (2%) в связи с полной атриовентрикулярной блокадой был установлен постоянный электрокардиостимулятор. Неврологических и коронарных событий, а также случаев возникновения эндокардита не наблюдали.

У всех пациентов (100%) недостаточность на аортальном клапане после хирургической коррекции по данным эхокардиографического исследования не превышала 1-й степени. На аортальном клапане средний и пиковый градиент составили 8 ± 6 и 15 ± 7 мм рт. ст. соответственно.

Таблица 2

Хирургическая коррекция и послеоперационные показатели
Surgical correction and postoperative indicators

Характеристики	Показатели
David I, n (%)	23 (46)
– с пластикой митрального и трикуспидального клапанов	1 (2)
– с пластикой митрального и трикуспидального клапанов и коронарным шунтированием	1 (2)
– с протезированием elephant trunk	1 (2)
Florida Sleeve, n (%)	9 (18)
Стандартная	7 (14)
– с пластикой митрального и трикуспидального клапанов	1 (2)
– с коронарным шунтированием	1 (2)
Yacoub, n (%)	1 (2)
Операции без реконструкции и реимплантации корня аорты, n (%)	17 (34)
Супракоронарное протезирование с суживанием синотубулярной зоны	6 (12)
– с коронарным шунтированием	3 (6)
Пластика створок аортального клапана	10 (20)
– с пластикой митрального и трикуспидального клапанов	3 (6)
– с коронарным шунтированием	1 (2)
– с резекцией субаортальной мембраны	1 (2)
Doty	1 (2)
Время искусственного кровообращения, мин	128 ± 31
Время ишемии миокарда, мин	103 ± 31
Температура тела во время ИК, °C	32 ± 2
Потребность в катехоламинах, н (%)	32 (64)
Адреналин, н (%)	3 (6)
Норадреналин, н (%)	2 (4)
Ранняя экстубация в операционной, н (%)	33 (66)
Нахождение в отделении реанимации, сут	2 ± 1
Сроки п/о, сут	10 ± 4
Имплантация постоянного ЭКС, н (%)	1 (2)
Госпитальная смертность	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реконструктивная хирургия аортального клапана с сохранением нативных створок является прекрасной альтернативой протезированию аортального клапана с отличными послеоперационными результатами. Показанием являются сохраненные створки I и II типа, как двустворчатые, так и трехстворчатые аортальные клапаны.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1231–1243.
2. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: Aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010.
3. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation*. 2007.
4. David TE, David CM, Feindel CM, Manlhiot C. Reimplantation of the aortic valve at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153: 232–238.
5. Baumgartner V, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2739–2791.
6. Karciauskas D, Mizariene V, Jakuska P, Ereminiene E, Vaskelyte JJ, Nedzelskiene I et al. Long-term outcomes and predictors of recurrent aortic regurgitation after aortic valve-sparing and reconstructive cusp surgery: a single centre experience. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Nov 12; 14 (1): 194. doi: 10.1186/s13019-019-1019-3. PMID: 31718703; PMCID: PMC6852722.
7. Charchyan ER, Breshenkov DG, Belov YuV. Results of Minimally Invasive Valve-Sparing Aortic Root Valve Surgery: Propensity Score Matching Analysis. *Kardiologiya*. 2020; 60 (7): 91–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1098>.
8. Arnaoutakis GJ, Sultan I, Siki M, Bavaria JE. Bicuspid aortic valve repair: systematic review on long-term outcomes. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019 May; 8 (3): 302–312. doi: 10.21037/acs.2019.05.08. PMID: 31240174; PMCID: PMC6562085.
9. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Poncelet A, Rubay J, Astarci P et al. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: Impact on surgical techniques and clinical outcomes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009; 137 (Issue 2): 286–294. ISSN 0022-5223. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.054>.

*Статья поступила в редакцию 5.11.2020 г.
The article was submitted to the journal on 5.11.2020*

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРОПОНИНА I ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ AMIRI-SABG)

Н.С. Буненков¹, В.В. Комок¹, С.А. Бельй¹, А.В. Соколов², В.И. Лукашенко¹,
А.С. Немков¹, Г.Г. Хубулава¹

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

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

В 2017 году Европейское общество кардиологов обозначило важность проблемы диагностики ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после операций коронарного шунтирования. Повреждение миокарда может сопровождаться критическим снижением сердечного индекса и повышением концентрации кардиального тропонина I в крови. Прогностическое значение повышения уровня тропонина I после операций коронарного шунтирования недостаточно изучено. **Цель:** определить прогностическое значение концентрации тропонина I в плазме крови в отношении снижения сердечного индекса после операций коронарного шунтирования. **Задачи:** определить вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 для концентраций тропонина I в первые часы, на 1, 2, 3, 4-е сутки после операций коронарного шунтирования. **Материалы и методы.** В одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование включено 336 пациентов, поступивших для планового оперативного лечения ишемической болезни сердца с 2016-го по 2019 г. Пациенты были распределены в три группы наблюдения: коронарное шунтирование без искусственного кровообращения (n = 175), с искусственным кровообращением (n = 128) и в условиях параллельного искусственного кровообращения (n = 33). Концентрацию тропонина I определяли в первые часы, на 1, 2, 3, 4-е сутки после операции с помощью прибора Pathfast Compact immuno-analyzer. Сердечный индекс измеряли инвазивным методом. **Результаты.** У пациентов с сердечным индексом более 2,2 уровень тропонина I в группе коронарного шунтирования без искусственного кровообращения не превышал 0,5 нг/мл, в группе с искусственным кровообращением – 6 нг/мл, в группе коронарного шунтирования на параллельном искусственном кровообращении – 3,5 нг/мл. Концентрация тропонина I у пациентов с сердечным индексом 2,2 и менее была сопоставима в группах наблюдения и составила 21 нг/мл. Пороговая концентрация тропонина I на 1-й день после операции, превышение которой было связано с вероятностью снижения сердечного индекса менее 2,2, составила 3,78; 9,67 и 17,06 нг/мл в группах без искусственного кровообращения, с искусственным кровообращением и на параллельном искусственном кровообращении соответственно. **Заключение.** После операций коронарного шунтирования без искусственного кровообращения клинически значимое повреждение миокарда следует предполагать при более низких концентрациях тропонина I (3,78 нг/мл), чем после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением (9,67 нг/мл) и в условиях параллельного искусственного кровообращения (14,7 нг/мл).

Ключевые слова: коронарное шунтирование на работающем сердце, коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, коронарное шунтирование со вспомогательным искусственным кровообращением, ишемия-реперфузия, повреждение миокарда, тропонин I, прогностическое значение тропонина.

Для корреспонденции: Буненков Николай Сергеевич. Адрес: Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, д. 7, корп. 2, кв. 200. Тел.: (812) 338-62-35 (раб.), (950) 028-17-40 (моб.). E-mail: bunenkov2006@gmail.com

Corresponding author: Nikolay Bunenkov. Address: 7/2, apt. 200, Bestuzhevskaya str., St. Petersburg, Russian Federation. Phone: (812) 338-62-35, (950) 028-17-40. E-mail: bunenkov2006@gmail.com

PROGNOSTIC VALUE OF TROPONIN I AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (AMIRI-CABG STUDY)

N.S. Bunenkov¹, V.V. Komok¹, S.A. Bely¹, A.V. Sokolov², V.I. Lukashenko¹, A.S. Nemkov¹, G.G. Khubulava¹

¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

In 2017, the European Society of Cardiology outlined the importance of the problem of diagnosing myocardial ischemia-reperfusion injury following coronary artery bypass grafting. Myocardial injury can be accompanied by a critical decline in the cardiac index and an increase in cardiac troponin I plasma levels. The prognostic value of troponin I elevation after coronary artery bypass grafting is poorly understood. **Objective:** to determine the prognostic value of troponin I plasma levels in relation to a fall in the cardiac index after coronary artery bypass grafting (CABG). **Task:** To determine the probability of the cardiac index falling below 2.2 for troponin I levels in the first hours, and on days 1, 2, 3, 4 after CABG. **Materials and methods.** The single-center, non-randomized prospective study, running from 2016 to 2019, included 336 patients admitted for elective surgical treatment of coronary artery disease. The CABG patients were divided into three observation groups: off-pump (n = 175), on-pump (n = 128), and pump-assisted (n = 33). Troponin I levels were measured in the first hours, and on days 1, 2, 3, 4 after surgery using the Pathfast Compact immunoassay analyzer. Cardiac index was measured by invasive method. **Results.** In patients with a cardiac index higher than 2.2, troponin I level did not exceed 0.5 ng/mL in the off-pump group, 6 ng/mL in the on-pump group, and 3.5 ng/mL in the pump-assisted group. Patients with cardiac index lower than 2.2 have comparable troponin I levels in all groups – 21 ng/mL. Troponin I thresholds on day 1 after surgery, which, when exceeded, was associated with the likelihood of the cardiac index falling below 2.2, was 3.78 ng/mL in the off-pump group, 9.67 ng/mL in the on-pump group and 17.06 ng/mL in the pump-assisted group. **Conclusion.** After off-pump CABG, clinically significant myocardial injury should be expected at lower troponin I levels (3.78 ng/mL) than after on-pump CABG (9.67 ng/mL) and pump-assisted CABG (14.7 ng/mL).

Keywords: beating coronary artery bypass grafting, off-pump, on-pump, pump-assisted, ischemia-reperfusion, myocardial injury, troponin I, troponin I prognostic value.

ВВЕДЕНИЕ

Операция коронарного шунтирования (КШ) является признанным и эффективным методом лечения ишемической болезни сердца при многососудистом поражении коронарного русла. Несмотря на эффективность и широкое распространение операций коронарного шунтирования, остается нерешенной проблема ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, ассоциированного с хирургическим вмешательством на коронарных артериях [1, 2]. Так, сообщается, что летальность в течение 30 дней после коронарного шунтирования колеблется от 1 до 3%, несмотря на развитие медицинских технологий [3]. Существующие методы кардиопротекции, например кардиоплегия, не всегда обеспечивают достаточную защиту миокарда [2]. Поиск решения обозначенной проблемы ведется по разным направлениям, например, разработка более совершенных кардиоплегических растворов [4–8]. Другим возможным подходом может быть отказ от искусственного кровообращения при выполнении коронарного шунтирования [9]. Однако сообщается о риске неполной реваскуляризации при операциях коронарного шунтирования без искусственного кровообращения [10]. Рассматривается

возможность стимуляции регенерации миокарда с помощью клеточной терапии, что может нивелировать закономерное ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, вызванное хирургическим вмешательством [11–14]. Изучалась возможность ишемического preconditionирования миокарда, что должно уменьшить площадь повреждения миокарда [15]. Еще один подход может заключаться в своевременной диагностике степени тяжести ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования [16]. До сих пор не решена проблема своевременной и точной диагностики ишемически-реперфузионного повреждения после операции коронарного шунтирования и точной оценки его тяжести и клинической значимости [16]. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда после операций КШ может сопровождаться существенным снижением сердечного индекса и летальными исходами, вследствие чего имеет большое клиническое значение [16]. Актуальным подходом является экспресс-диагностика степени тяжести ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования. Рабочая группа Европейского общества кардиологов выделяет периоперационное повреждение миокар-

да и инфаркт 5-го типа [16]. Предложены критерии диагностики инфаркта миокарда 5-го типа, которые включают концентрацию кардиального тропонина более чем в 10 раз выше 99-го перцентиля верхнего референтного предела в течение первых 48 часов после коронарного шунтирования у пациентов с нормальным дооперационным уровнем кардиального тропонина в сочетании с новым зубцом Q, и/или впервые выявленной блокадой левой ножки пучка Гиса по данным электрокардиограммы (ЭКГ), и/или впервые выявленной окклюзией коронарной артерии и/или шунта, и/или впервые выявленными новыми участками погибшего миокарда по данным лучевых методов исследований, и/или новыми участками нарушения кинетики миокарда [16]. Сообщается, что верхний референтный предел повышения кардиального тропонина отличается в зависимости от производителя диагностического набора и в каждой клинике следует определить свой пороговый уровень кардиального тропонина, имеющиеся данные противоречивы [16]. Таким образом, уточнение прогностического значения увеличения концентрации кардиального тропонина, связанного с повышенным риском клинически значимого снижения сердечного индекса, может улучшить исходы операций коронарного шунтирования.

Цель: определить прогностическое значение концентрации тропонина I в плазме крови в отношении снижения сердечного индекса после операций коронарного шунтирования.

Задачи: определить вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 для концентраций тропонина I в первые часы, на 1, 2, 3, 4-е сутки после операций коронарного шунтирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты, поступившие в НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова для планового оперативного лечения ишемической болезни сердца за период с 2016-го по 2019 год. Критерии включения в исследование: наличие ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения III–IV ФК) с доказанным многососудистым поражением коронарных артерий, согласие пациента. Критерии исключения: отказ пациента, наличие патологии клапанов сердца, острый коронарный синдром.

Из пациентов, поступивших в НИИ хирургии и неотложной медицины за период с 2016-го по 2019 год с ишемической болезнью сердца, в исследование включены 336 человек, отвечавших критериям включения.

Тип исследования: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование одобрено

локальным этическим комитетом и утверждено ученым советом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, имеет регистрацию в международном регистре клинических исследований U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489 «Assessment of myocardial ischemic-reperfusion injury during off- and on-pump CABG (AMIRI – CABG)».

Пациенты были распределены по следующим группам наблюдения: КШ без искусственного кровообращения (ИК) (n = 175), КШ с ИК (с пережатием аорты, n = 128), КШ в условиях параллельного ИК (без пережатия аорты, n = 33). Операции КШ с ИК выполнялись в плановом порядке, по стандартной методике, через срединную стернотомию. Использовались аппарат искусственного кровообращения HL-20 фирмы Maquet и одноразовый контур аппарата искусственного кровообращения с оксигенатором Affinity Fusion фирмы Medtronic. Подключение экстракорпорального контура ИК производилось по схеме «аорта – правое предсердие – нижняя полая вена» (одна двухступенчатая канюля). Заполнение аппарата: маннитол 15% – 200 мл, гелофузин – 500 мл, стерофундин – 500 мл, NaHCO₃ 5% – 50 мл, транексам – 20 мл, антибиотик 2 г, гепарин 2 мл, инсулин – 10 Ед, дексаметазон 24 мг. Искусственное кровообращение проводилось либо в режиме гипотермии при температуре 32,0 °C с пережатием аорты (КШ с ИК), либо в нормотермических условиях (36,6 °C) без пережатия аорты (КШ на параллельном ИК). Во время параллельного ИК при наложении шунтов использовалось стабилизирующее устройство Octopus tissue stabilizer фирмы Medtronic.

В случае необходимости пережатия аорты для остановки сердечной деятельности и защиты миокарда использовалось антеградное и ретроградное введение кровяной кардиopleгии (2–6 °C) с добавлением глюкозы (5% – 250 мл), хлорида калия (10% – 30 мл), сульфата магния (25% – 20 мл) и лидокаина (10% – 2 мл). Операции без ИК выполнялись в плановом порядке, по стандартной методике, через срединную стернотомию. При наложении шунтов использовалось стабилизирующее устройство Octopus tissue stabilizer фирмы Medtronic.

Вне зависимости от типа коронарного шунтирования у 100% пациентов, включенных в исследование, выполнялся маммаро-коронарный анастомоз на переднюю межжелудочковую артерию. Оценка ишемически-реперфузионного повреждения выполнялась с помощью определения концентрации тропонина I до операции, после операций коронарного шунтирования, а также на 1, 2, 3, 4-е сутки после коронарного шунтирования. Концентрацию тропонина I определяли с помощью прибора Pathfast Compact immunoanalyzer. Критерий послеоперационной сердечной

недостаточности – сердечный индекс (СИ) 2,2 или менее, измеренный инвазивным методом [17, 18].

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Все исследуемые параметры проверялись на нормальное распределение (критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова). Сравнение частоты встречаемости осложнений выполнялось с помощью точного теста Фишера. Построение логистической регрессии, ROC-кривой, расчет вероятности послеоперационной сердечной недостаточности выполнялся в программе SAS Enterprise Guide 9.4. Пороговые концентрации тропонина I определяли с помощью индекса Юдена. Графики были построены в SAS Enterprise Guide 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тяжесть поражения коронарного русла и сопутствующей патологии были сопоставимы во всех группах наблюдений (табл.).

Исходные концентрации тропонина I были в норме во всех группах наблюдения менее 0,05 нг/мл. В ходе исследования AMIRI-CABG пороговый уро-

вень тропонина I, условно разграничивающий закономерное ишемически-реперфузионное повреждение и инфаркт миокарда 5-го типа, определен в 12,4 нг/мл в пределах от 24 до 48 часов после операции КШ. Согласно данным разных исследователей, пороговое значение кардиального тропонина колеблется в пределах от 9 до 25 нг/мл [19].

Частота инфаркта миокарда (новая элевация ST более 2 мм в двух или более отведениях, новый зубец Q, новая блокада левой ножки пучка Гиса) в группе КШ без ИК составила 1,1% (n = 2), с ИК 0,78% (n = 1), в группе параллельного ИК – 0%, различия были статистически незначимы, точный тест Фишера p = 1,0. Представленные данные получены на выборке n = 336 пациентов, из них признаки инфаркта миокарда по данным ЭКГ наблюдались у трех человек. Частота снижения сердечного индекса менее 2,2 составила 8,57% (n = 15) в группе КШ без ИК, в группе КШ с ИК – 11,72% (n = 15), в группе КШ на параллельном ИК – 3,03% (n = 1), различия по группам наблюдения были статистически не значимы (точный тест Фишера). Средняя концентрация тропонина I на 1-й день после КШ в группах без ИК и

Таблица

Базовые характеристики пациентов
Basic Patient Characteristics

	Группа 1: КШ без ИК, n = 175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n = 128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n = 33 (27)**	p
Возраст, лет, ср. ± std. откл.	63,5 ± 7,3	63,5 ± 7,13	64,3 ± 8,9	>0,05
Пол				0,7
мужской	78,3 %	74,2%	74,1%	
женский	21,7 %	25,8 %	25,9%	
Syntax Score II	41,35 [32,7–50,8]	42,25 [31,1–49,9]	43,5 [34,5–53,6]	0,6
Euroscore II	1,03 [0,7–1,5]	0,97 [0,6–1,6]	0,79 [0,6–1,4]	0,3
Индекс Charlson/Deyo	5 [4–7]	5 [4–6]	5 [4–6]	0,1
ФВ (по Симпсону) до операции (%)	62,0 [55,0–67,0]	62 [59–66]	63 [55–65]	0,9
Значения концентраций тропонина I до операции, нг/мл				
Медиана	0,008	0,014	0,014	0,09
Нижний и верхний квартиль	[0,003–0,018]	[0,007–0,025]	[0,005–0,06]	
Основные характеристики оперативного вмешательства				
Длительность операции, мин	290 [250–330]	330 [300–363]	335 [290–355]	
Среднее количество шунтов	3	3	3	

Примечание. Индекс Charlson/Deyo – индекс коморбидности, позволяет учесть сопутствующую патологию. КШ – коронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; ср. – среднее; std. откл. – стандартное отклонение; ФВ – фракция выброса. Указаны значения медианы [верхний квартиль – нижний квартиль]. * – В скобках указано количество операций, начинавшихся без ИК, в 6 случаях была выполнена конверсия. ** – В скобках указано количество операций, запланированных с параллельным ИК.

Note. Charlson/Deyo Index – comorbidity index, allows taking into account concomitant conditions; КШ – coronary artery bypass grafting; ИК – cardiopulmonary bypass; ср. – average; std. откл. – standard deviation; ФВ – ejection fraction. Median [upper quartile – lower quartile] values are indicated. * – The number of surgeries that began without CPB is indicated in brackets; conversion was performed in 6 cases. ** – The number of operations planned with concurrent CPB is indicated in brackets.

с ИК у пациентов со снижением сердечного индекса менее 2,2 была сопоставима и составила 21 нг/мл. Концентрация тропонина I у гемодинамически стабильных пациентов с сердечным индексом более 2,2 существенно различалась по группам наблюдения (рис. 1).

Прогностическое значение повышения концентрации тропонина I было различным в группах наблюдения. Так, например, при концентрации тропонина I 5,1 нг/мл после операции, вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 в группе КШ без ИК составила 12%, в группе КШ с ИК – 7% (рис. 2).

Прогностическое значение повышения концентрации тропонина I на 1-й день после операции также было различным в группах наблюдения. При концентрации тропонина I 17,9 нг/мл после операции вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 составила в группе КШ без ИК 71%, в группе КШ с ИК – 56%, в группе КШ на параллельном ИК – 10% (рис. 3).

При концентрации тропонина I 14,7 нг/мл на 2-й день после операции вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 составила в группе КШ без ИК – 38,5%, в группе КШ с ИК – 67,8%, в группе КШ на параллельном ИК – 20% (рис. 4).

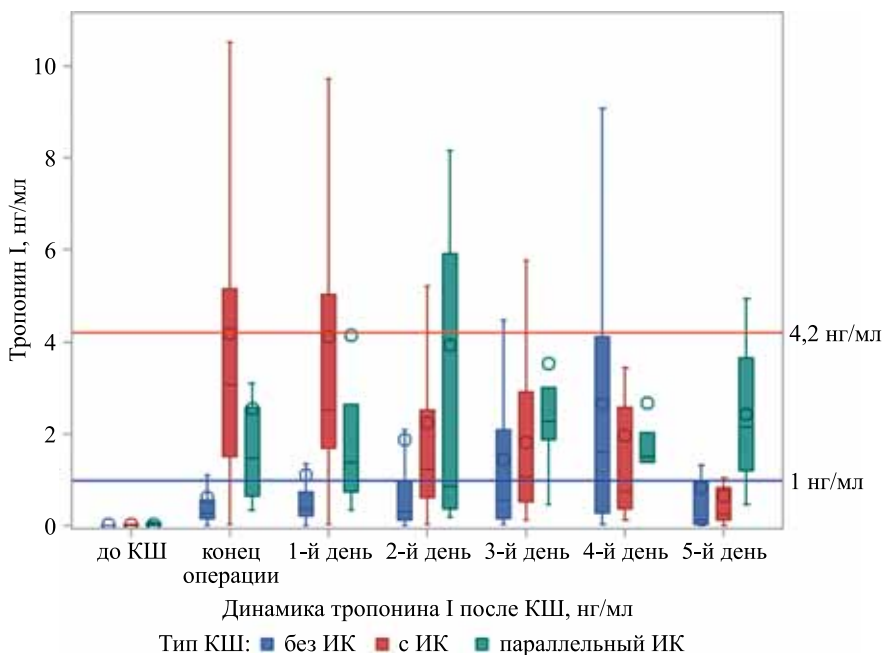


Рис. 1. Динамика тропонина I после операций коронарного шунтирования у пациентов с сердечным индексом более 2,2. Здесь и далее на рис.: КШ – коронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение

Fig. 1. Troponin I dynamics after CABG in patients with cardiac index >2.2. Here and below in the fig.: КШ – coronary artery bypass grafting; ИК – cardiopulmonary bypass

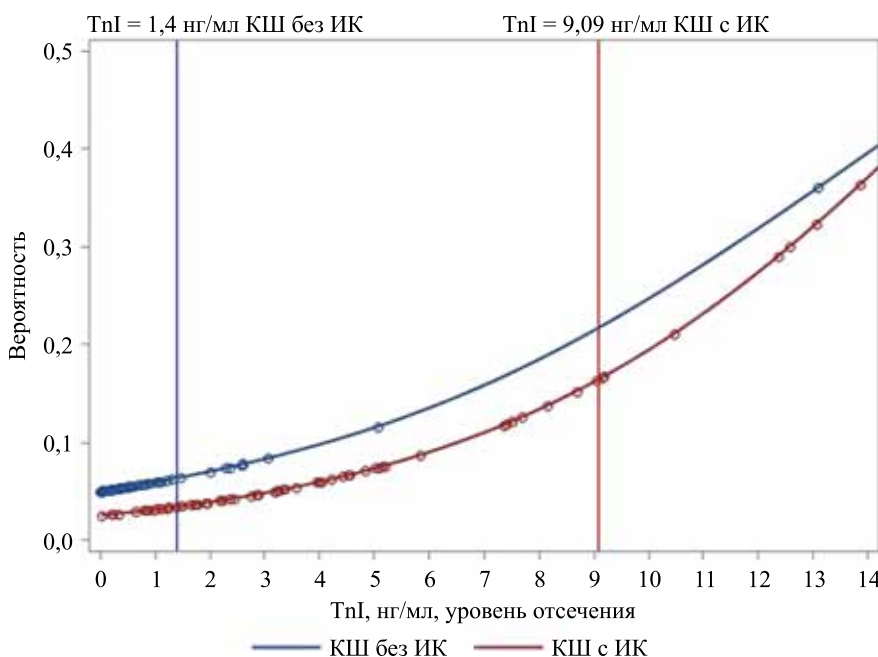


Рис. 2. Вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 после коронарного шунтирования при разных концентрациях тропонина I после окончания операции. Вертикальными линиями обозначены пороговые значения концентраций тропонина I, при превышении которых вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 следует считать клинически значимой. Здесь и далее на рис.: TnI – тропонин I

Fig. 2. Probability of the cardiac index falling below 2.2 after CABG at different troponin I levels at the end of surgery. The vertical lines indicate troponin I thresholds above which the probability of the cardiac index falling below 2.2 should be considered as clinically significant. Here and below in the fig.: TnI – troponin I

При концентрации тропонина I 2,6 нг/мл на 3-й день после операции вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 составила в группе КШ без ИК 13,2%, в группе КШ с ИК – 24,3% (рис. 5).

При концентрации тропонина I 2,6 нг/мл на 4-й день после операции вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 составила в группе КШ без ИК 18,9%, в группе КШ с ИК – 29,4% (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Коронарное шунтирование сопровождается закономерным ишемически-реперфузионным повреждением миокарда [2]. Предполагается, что коронарное шунтирование без ИК связано с меньшим ишемически-реперфузионным повреждением миокарда. Однако отсутствие искусственного кровообращения не может полностью исключить клинически значимое повреждение миокарда. Кроме того, сообщается о риске неполной реваскуляризации при операциях

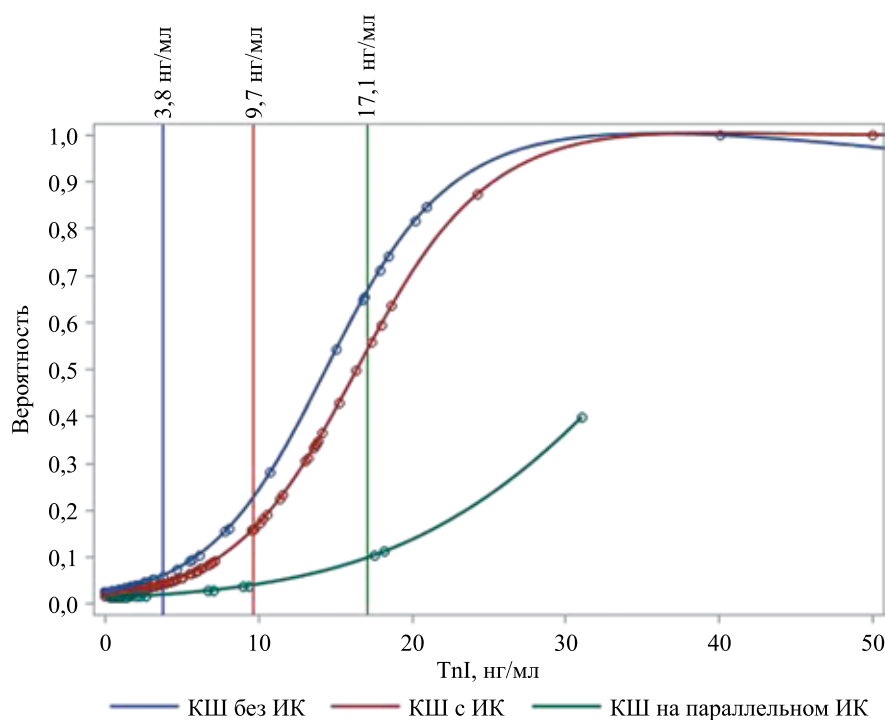


Рис. 3. Вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 на 1-й день после коронарного шунтирования при разных концентрациях тропонина I. Вертикальными линиями обозначены пороговые значения концентраций тропонина I, при превышении которых вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 следует считать клинически значимой

Fig. 3. Probability of the cardiac index falling below 2.2 on day 1 after CABG at different troponin I levels. The vertical lines indicate troponin I thresholds above which the probability of the cardiac index falling below 2.2 should be considered as clinically significant

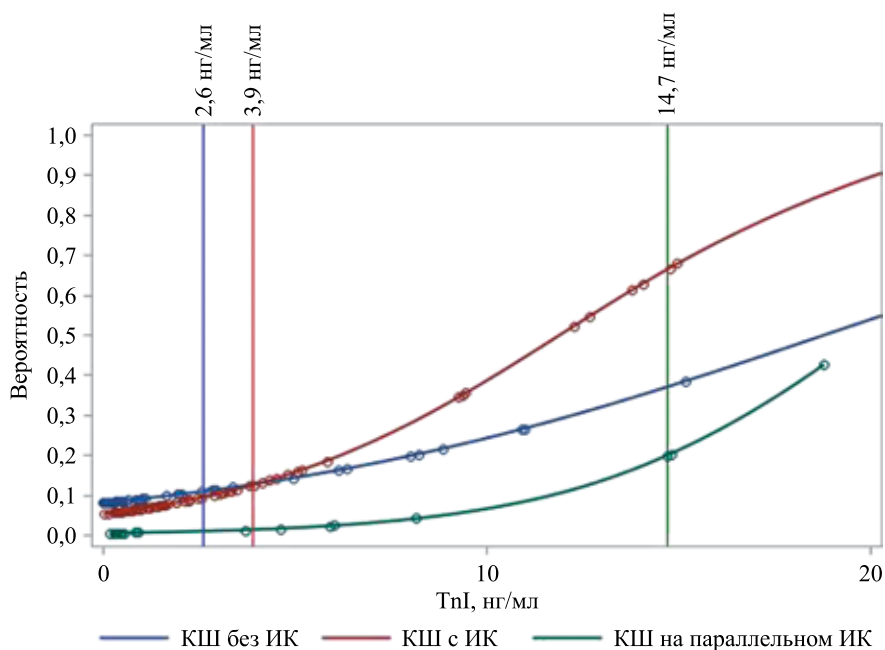


Рис. 4. Вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 на 2-й день после коронарного шунтирования при разных концентрациях тропонина I. Вертикальными линиями обозначены пороговые значения концентраций тропонина I, при превышении которых вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 следует считать клинически значимой

Fig. 4. Probability of the cardiac index falling below 2.2 on day 2 after CABG at different troponin I levels. The vertical lines indicate troponin I thresholds above which the probability of the cardiac index falling below 2.2 should be considered as clinically significant

коронарного шунтирования без искусственного кровообращения [10].

В 2017 году Европейское общество кардиологов опубликовало заключение Рабочей группы по оценке ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и диагностике инфаркта миокарда 5-го типа. В этом же году международный регистр ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine) зарегистрировал исследование кафедры факультетской хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, посвященное оценке ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после разных типов коронарного шунтирования Assessment of Myocardial Ischemic-Reperfusion Injury During Off-and On-Pump CABG (AMIRI-CABG ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489). Таким образом, впервые выполнено сравнение ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после разных типов коронарного шунтирования исходя из новых и более точных критериев, предложенных Европейским обществом кардиологов.

В ходе исследования AMIRI-CABG установлено, что любое повышение концентрации тропонина I после операций коронарного шунтирования выше

рекомендованного производителем порога 0,05 нг/мл ассоциировано с повышенным риском снижения сердечного индекса менее 2,2.

Концентрация тропонина I превысила норму у 100% пациентов с сердечным индексом более 2,2 во всех группах наблюдения. Однако один и тот же уровень кардиального тропонина после операций коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения связан с разной вероятностью снижения сердечного индекса менее 2,2. Так, из рис. 3 следует, что при концентрации тропонина I 3,8 нг/мл в группе КШ без ИК вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 составляет 6%, в группе КШ с ИК – 4%, в группе КШ на параллельном ИК – 2%. Пороговые значения концентраций тропонина I клинически значимой вероятности снижения сердечного индекса менее 2,2 составили в группе КШ без ИК 3,8 нг/мл, в группе КШ с ИК – 9,67 нг/мл, в группе КШ на параллельном ИК – 17,1 нг/мл (рис. 2–6). Что говорит о том, что прогностическое значение повышения тропонина I после КШ без ИК, с ИК и в условиях параллельного ИК различается. Мы не нашли результатов современных исследований, сравнивающих прогностическое

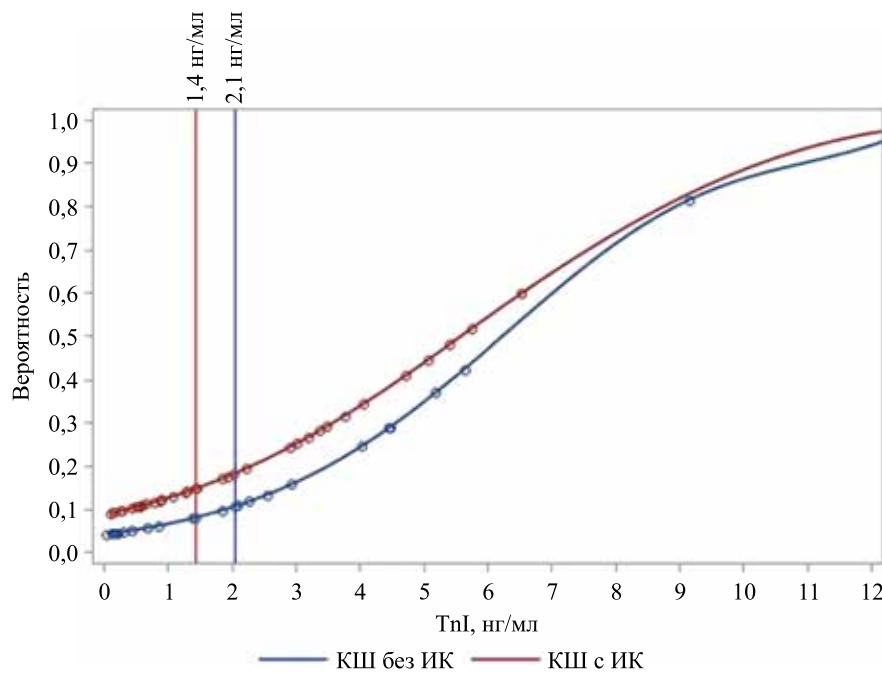


Рис. 5. Вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 на 3-й день после коронарного шунтирования при разных концентрациях тропонина I. Вертикальными линиями обозначены пороговые значения концентраций тропонина I, при превышении которых вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 следует считать клинически значимой. Вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 в группе КШ на параллельном ИК на 3-й день после операции рассчитать не удалось вследствие недостоверной логистической регрессии

Fig. 5. Probability of the cardiac index falling below 2.2 on day 3 after CABG at different troponin I levels. The vertical lines indicate troponin I thresholds above which the probability of the cardiac index falling below 2.2 should be considered as clinically significant. It was impossible to calculate probability of cardiac index decrease lower 2.2 in pump-assisted coronary artery bypass grafting group 3d day postoperatively due to statistically insignificance of logistic regression model

значение тропонина I с точным расчетом вероятности снижения сердечного индекса менее 2,2 после разных типов коронарного шунтирования согласно действующим критериям диагностики ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после операций коронарного шунтирования, предложенным Европейским обществом кардиологов в 2017 году. Европейское общество кардиологов указывает на ограниченную точность изолированного повышения кардиального тропонина, используемого без учета инструментальных и клинических данных, при определении степени ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после коронарного шунтирования [16]. Таким образом, по результатам исследования AMIRI-CABG можно заключить, что прогностическое значение повышения тропонина I после КШ без ИК, с ИК и в условиях параллельного ИК существенно различается. После операций КШ без ИК клинически значимое повреждение миокарда следует предполагать при более низких концентрациях тропонина I, чем после КШ с ИК. У пациентов с сердечным индексом более 2,2 уровень тропонина I в группе КШ без ИК не превышал 0,5 нг/мл, в группе

КШ с ИК – 6 нг/мл, в группе КШ на параллельном ИК – 3,5 нг/мл.

Исследование AMIRI-CABG имеет II уровень доказательности, необходимы дальнейшее исследование прогностического значения степени повышения кардиального тропонина после операций коронарного шунтирования, вследствие ограничений, присущих одноцентровым и нерандомизированным исследованиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После операций коронарного шунтирования без искусственного кровообращения клинически значимое повреждение миокарда следует предполагать при более низких концентрациях тропонина I (3,78 нг/мл), чем после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением (9,67 нг/мл) и в условиях параллельного искусственного кровообращения (14,7 нг/мл). Коронарное шунтирование в условиях параллельного искусственного кровообращения может быть ассоциировано с существенно меньшим риском снижения сердечного индекса. У пациентов с сердечным индексом более 2,2 концентрация тропонина I в группе коронарного шун-

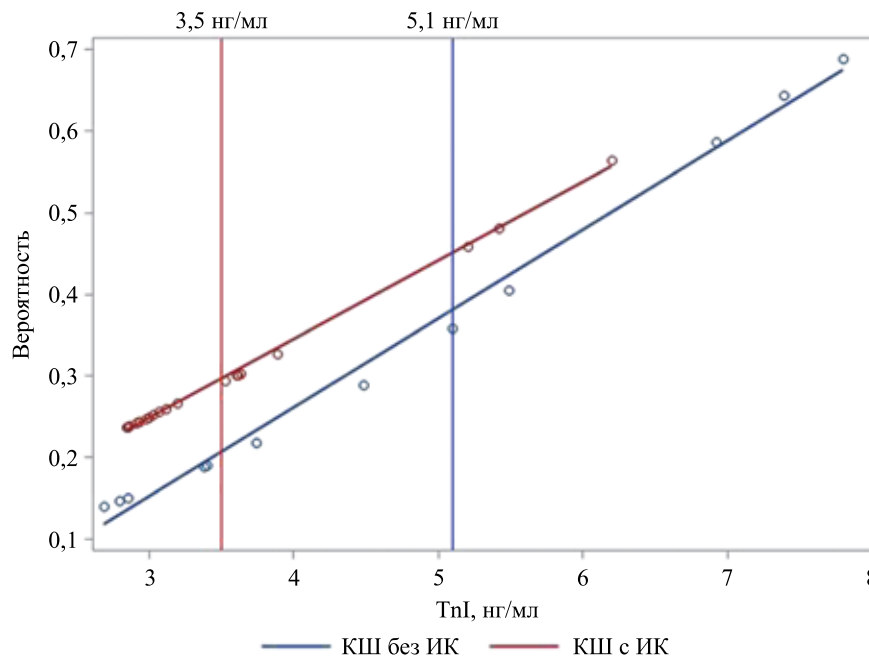


Рис. 6. Вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 на 4-й день после коронарного шунтирования при разных пороговых уровнях тропонина I. Вертикальными линиями обозначены пороговые значения концентраций тропонина I, при превышении которых вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 следует считать клинически значимой. Вероятность снижения сердечного индекса менее 2,2 в группе КШ на параллельном ИК на 4-й день после операции рассчитать не удалось вследствие неадекватной логистической регрессии

Fig. 6. Probability of the cardiac index falling below 2.2 on day 4 after CABG at different troponin I thresholds. The vertical lines indicate troponin I thresholds above which the probability of the cardiac index falling below 2.2 should be considered as clinically significant. It was impossible to calculate probability of cardiac index decrease lower 2.2 in pump-assisted coronary artery bypass grafting group 4th day postoperatively due to statistically insignificance of logistic regression model

тирования без искусственного кровообращения не превышала 0,5 нг/мл, в группе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением – 6 нг/мл, в группе коронарного шунтирования на параллельном искусственном кровообращении – 3,5 нг/мл.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по теме: «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце (2018 г.)».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хубулава ГГ, Авалиани ВМ. Защита миокарда при аортокоронарном шунтировании: современное состояние проблемы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 5: 42–47. Khubulava GG, Avaliani VM. Zashchita miokarda pri aortokoronarnom shuntirovanii: sovremennoe sostoyanie problemy. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2013; 5: 42–47.
2. Молчан НС, Полушин ЮС, Жлоба АА, Кобак АЕ, Хряпа СС. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (3): 221–227. Molchan NS, Polushin YS, Zhloba AA, Kobak AE, Khryapa AA. Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics? *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47 (3): 221–227. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-036>.
3. Буненков НС, Комок ВВ, Соколов АВ, Немков АС. Новые возможности оценки интраоперационного ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2017; 16 (2): 40–48. Bunenkov NS, Komok VV, Sokolov AV, Nemkov AS. New methods of intraoperative evaluation of myocardial ischemic-reperfusion injury during on- and off-pump coronary artery bypass grafting. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal*. 2017; 16 (2): 40–48.
4. Минасян СМ, Бадриханова ЛР, Галагудза ММ, Курапеев ДИ. Сравнительное исследование защитного эффекта гипотермии, ишемического прекодиционирования и модифицированных кардиоплегических растворов при ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2008; 7 (2 (26)): 72–78. Minasyan SM, Badrihanova LR, Galagudza MM, Kurapeev DI. Sravnitel'noe issledovanie zashchitnogo effekta gipotermii, ishemicheskogo prekondicionirovaniya i modifitsirovannykh kardioplegicheskikh rastvorov pri ishemii-reperfuzii izolirovannogo serdca krysy. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyaciya*. 2008; 7 (2 (26)): 72–78.
5. Минасян СМ, Галагудза ММ, Курапеев ДИ, Снегирев МА, Васильева МС, Боброва ЕА и др. Механизмы защиты миокарда под действием кристаллоидной кардиopleгии – ключ к оптимизации интраоперационной кардиопротекции. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2011; 1: 24–30. Minasyan SM, Galagudza MM, Kurapeev DI, Snegirev MA, Vasil'eva MS, Bobrova EA et al. Mekhanizmy zashchity miokarda pod dejstviem kristalloidnoj kardiopleгии – klyuch k optimizacii intraoperacionnoj kardioprotekcii. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2011; 1: 24–30.
6. Минасян СМ, Галагудза ММ, Королев ДВ, Курапеев ДИ, Дмитриев ЮВ, Васильева МС и др. Исследование кардиопротективных свойств кардиоплегических растворов госпиталя св. Томаса № 2 и «Кустодиол», а также изолированной гипотермии при тотальной ишемии миокарда. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2011; 10 (4 (40)): 73–77. Minasyan SM, Galagudza MM, Korolev DV, Kurapeev DI, Dmitriev YuV, Vasil'eva MS et al. Issledovanie kardioprotektivnykh svoystv kardioplegicheskikh rastvorov gospiytalya Sv. Tomasa № 2 i «Kustodiol», a takzhe izolirovannoj gipotermii pri total'noj ishemii miokarda. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyaciya*. 2011; 10 (4 (40)): 73–77. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2011-10-4-73-77>.
7. Снегирев МА, Васильева МС, Павлов АГ, Минасян СМ, Галагудза ММ, Курапеев ДИ. Ишемическое посткондиционирование как способ увеличения эффективности кардиopleгии. *Здоровье – основа человеческого потенциала: Проблемы и пути их решения*. 2011; 6 (1): 216. Snegirev MA, Vasil'eva MS, Pavlov AG, Minasyan SM, Galagudza MM, Kurapeev DI. Ishemicheskoe postkondicionirovanie kak sposob uvelicheniya effektivnosti kardiopleгии. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: Problemy i puti ih resheniya*. 2011; 6 (1): 216.
8. Галагудза ММ, Минасян СМ, Дмитриев ЮВ, Полеценко ЯИ, Шубина ПЮ, Процак ЕС и др. Сравнение гемодинамических и инфаркт-лимитирующих эффектов консервирующего раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта и раствора кустодиол на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (1): 84–89. Galagudza MM, Minasian SM, Dmitriev YV, Poleschenko YI, Shubina PY, Protsak ES et al. Comparison of hemodynamic and infarct-limiting effects of preservation solution based on Krebs–Henseleit buffer and HTK solution in the rat model of heterotopic heart transplantation. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2019; 25 (1): 84–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-84-89>.

9. Бокерия ЛА, Гордеев МЛ, Авалиани ВМ. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце: Современный взгляд на проблему. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 4: 4–15. Bokeriya LA, Gordeev ML, Avaliani VM. Aortokoronarnoe shuntirovaniye na rabotayushchem serdce: Sovremennyy vzglyad na problemu. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2013; 4: 4–15.
10. Gaudino M, Angelini GD, Antoniadis C, Bakaeeen F, Benedetto U, Calafiore AM et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: 30 Years of Debate. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (16): e009934. Epub 2018/10/30. doi: 10.1161/JAHA.118.009934. PubMed PMID: 30369328; PubMed Central PMCID: PMC6201399.
11. Комок ВВ, Буненков НС, Белый СА, Пизин ВМ, Кондратьев ВМ, Дулаев АВ и др. Оценка эффективности комбинированного лечения ишемической болезни сердца – аортокоронарное шунтирование, трансплантация аутологичных мононуклеаров костного мозга: Результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 54–66. Komok VV, Bunenkov NS, Belyi SA, Pizin VM, Kondratyev VM, Dulaev AV et al. Evaluation of the effectiveness of combined treatment of coronary heart disease – coronary artery bypass grafting, transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 54–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-54-66>.
12. Карпов АА, Драчева АВ, Буслова ДВ, Ивкин ДЮ, Моисеева ОМ, Галагудза ММ. Модификация мезенхимальных стволовых клеток как способ повышения эффективности клеточной терапии ишемического повреждения миокарда. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101 (9): 985–998. Karpov AA, Dracheva AV, Buslova DV, Ivkin DYU, Moiseeva OM, Galagudza MM. Modifikatsiya mezenhimal'nykh stvolovykh kletok kak sposob povysheniya effektivnosti kletochnoy terapii ishemicheskogo povrezhdeniya miokarda. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im I.M. Sechenova*. 2015; 101 (9): 985–998.
13. Карпов АА, Пузанов МВ, Алмухаметова ФР, Укин АА, Ломакина АМ, Черепанов ДЕ и др. Микроинкапсулирование мезенхимных стволовых клеток как инструмент для изучения механизмов клеточной терапии при инфаркте миокарда. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 16 (2): 75–82. Karpov AA, Puzanov MV, Almukhametova FR, Ukin AA, Lomakina AM, Cherepanov DE et al. Microencapsulation of mesenchymal stem cells as a tool for studying the mechanisms of stem cell therapy of myocardial infarction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017; 16 (2): 75–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-2-75-82>.
14. Докишин ПМ, Карпов АА, Эйвазова ШД, Пузанов МВ, Костарева АА, Галагудза ММ и др. Активация стволовых клеток сердца при инфаркте миокарда. *Цитология*. 2018; 60 (2): 81–88. Dokshin PM, Karpov AA, Ejvazova ShD, Puzanov MV, Kostareva AA, Galagudza MM et al. Aktivatsiya stvolovykh kletok serdca pri infarkte miokarda. *Citologiya*. 2018; 60 (2): 81–88.
15. Петрищев НН, Власов ТД, Галагудза ММ. Ишемическое посткондиционирование миокарда – новый способ защиты сердца от реперфузного повреждения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2004; 3 (13): 68–71. Petrishchev NN, Vlasov TD, Galagudza MM. Ishemicheskoe postkondicionirovanie miokarda – novyy sposob zashchity serdca ot reperfuznogo povrezhdeniya. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyatsiya*. 2004; 3 (13): 68–71.
16. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJH et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *European heart journal*. 2017; 38 (31): 2392–2407. doi: 10.1093/eurheartj/ehx383. PubMed PMID: 28821170; PubMed Central PMCID: PMC5808635.
17. Hajjar LA, Teboul JL. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 76. Epub 2019/03/10. doi: 10.1186/s13054-019-2368-y. PubMed PMID: 30850001; PubMed Central PMCID: PMC6408785.
18. Ломиворотов ВВ, Ефремов СМ, Киров МЯ, Фоминский ЕВ, Карасков АМ. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31 (1): 291–308. Epub 2016/09/28. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.029. PubMed PMID: 27671216.
19. Januzzi JL, Jr. Troponin testing after cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009; 1 (3): 22–32. Epub 2009/01/01. PubMed PMID: 23439987; PubMed Central PMCID: PMC3484554.

Статья поступила в редакцию 1.04.2020 г.
The article was submitted to the journal on 1.04.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-101-111

ПОВТОРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ РОССА: ПРИЧИНЫ, ТЕХНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Р.М. Муратов, М.И. Федосейкина, Д.А. Титов, Д.В. Бритиков, Г.А. Хугаев

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

Введение. Повторные операции после протезирования аортального клапана легочным аутографтом (операция Росса) могут быть связаны с дисфункцией неоаортального, неолегочного или обоих оперированных клапанов. Поздняя дисфункция, кроме инфекционного эндокардита, связана с исходной патологией, техническими ошибками и неподходящими материалами для замещения легочного ствола. Повторные операции технически сложны, а тактические подходы окончательно не сформулированы. **Цель:** анализ повторных вмешательств у больных после операции Росса, технические подходы и непосредственные результаты. **Материал и методы.** В период 2001–2019 гг. реоперированы 14 пациентов в сроки от 2 дней до 21 года после первичной операции Росса. Показанием к реоперации в раннем послеоперационном периоде явились ранний протезный эндокардит (2) и технические ошибки (1). Причинами реопераций в позднем периоде явились недостаточность неоаортального клапана (7), в том числе – с дисфункцией легочного клапана (2), дегенерация легочного клапана (2), протезный эндокардит клапана легочной артерии (1), эндокардит аортального, легочного и митрального клапанов (1). В соответствии с объемом поражения выполнены: репротезирование аортального клапана (3), репротезирование восходящей аорты (6), в том числе с заменой клапана/ствола легочной артерии (8), стентирование легочного ствола (2). **Результаты.** Госпитальная летальность составила 7,1%. Один пациент умер от раннего эндокардита после первичной операции. Остальные пациенты перенесли неосложненный послеоперационный период. Микроскопическое исследование неоаорты выявило фрагментацию эластических волокон и перестройку гистоархитектоники ткани. В легочной позиции аортальный аллографт и бескаркасный ксенографт имели тяжелый кальциноз и стенозирование клапана. **Выводы.** Причинами повторных вмешательств после операции Росса могут быть дисфункция (недостаточность) неоаортального клапана, связанная с пролапсом створок и дилатацией корня аорты. Второй причиной реопераций является дисфункция клапанного трансплантата в позиции легочного ствола. Плановые повторные операции на неоаортальном корне и/или легочном трансплантате, несмотря на большой объем, могут выполняться с низкой летальностью и частотой осложнений. Имплантация аортальных аллографтов и ксенографтов для реконструкции ВОПЖ неоправдана по причине развития их более ранней и тяжелой дисфункции по сравнению с легочным аллографтом.

Ключевые слова: операция Росса, аутографт, аллографт, аортальный клапан, реоперация.

RE-INTERVENTIONS AFTER THE ROSS PROCEDURE: REASONS, TECHNICAL APPROACHES, IMMEDIATE OUTCOMES

R.M. Muratov, M.I. Fedoseykina, D.A. Titov, D.V. Britikov, G.A. Khugaev

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Re-interventions after pulmonary autograft aortic valve replacement (Ross procedure) may be associated with dysfunction of the neo-aortic, neopulmonary, or both operated valves. Late dysfunction, other than infective endocarditis, is associated with underlying conditions, technical errors, and unsuitable pulmonary trunk replacement materials. Re-interventions are technically complex, while tactical approaches have not been definitively formulated. **Objective:** to analyze re-interventions in patients after Ross procedure, technical approaches and immediate outcomes. **Material and methods.** Between 2001 and 2019, 14 patients were reoperated upon within 2 days to

Для корреспонденции: Федосейкина Мария Ильинична. Адрес: 121552, Москва, Рублевское ш., 135. Тел. (977) 387-50-55. E-mail: maryilinishna@yandex.ru

Corresponding author: Maria Fedoseykina. Address: 135, Rubliovskoe sh., Moskva, 121552, Russian Federation. Phone: (977) 387-50-55. E-mail: maryilinishna@yandex.ru

21 years after primary Ross procedure. Early prosthetic endocarditis (2) and technical errors (1) were the reasons for early postoperative re-intervention. Neoaortic valve insufficiency (7), including pulmonary valve dysfunction (2), pulmonary valve degeneration (2), pulmonary prosthetic valve endocarditis (1), aortic, pulmonary and mitral valve endocarditis (1) were the reasons for late postoperative re-intervention. Based on the lesion volume, neoaortic valve replacement (3), neoaortic root replacement (6), including pulmonary valve/trunk replacement (8), and pulmonary trunk stenting (2) were performed. **Results.** In-hospital mortality was 7.1%. One patient died of early endocarditis after primary procedure. The postoperative period for the remaining patients was uneventful. Microscopic examination of the neoaorta revealed fragmentation of elastic fibers and rearrangement of tissue histoarchitectonics. In the pulmonary position, the aortic allograft and stentless xenograft had severe calcification and valve stenosis. **Conclusions.** Neoaortic valve insufficiency associated with cusp prolapse and neoaortic root dilatation may be the reasons for re-interventions after the Ross procedure. The second reason for re-interventions is valve graft dysfunction in the pulmonary trunk position. Elective reoperations on the neoaortic root and/or lung graft, despite the large volume, can be performed with low mortality and morbidity. Aortic allografts and xenografts for reconstruction of the right ventricular outflow tract (RVOT) is unjustified due to early and more severe dysfunction compared to pulmonary allograft.

Keywords: Ross procedure, autograft, allograft, aortic valve, reoperation.

ВВЕДЕНИЕ

При замене аортального клапана (АК) у молодых пациентов хирурги сталкиваются с проблемой выбора протеза. Биологические протезы имеют ограниченную долговечность; механические протезы серьезно меняют образ жизни пациента, привязывая его к пожизненной антикоагулянтной терапии, которая у ряда больных не предупреждает развитие тромбоэмболических и геморрагических осложнений [1–5]. Кроме того, у детей при малом диаметре имплантируемого протеза со временем развивается «протез-пациент»-несоответствие с формированием высоких трансклапанных градиентов и необходимостью в реимплантации клапана большего размера [6]. Альтернативой имплантации механического протеза является протезирование аортального клапана легочным аутографтом (операция Росса). Легочный аутографт обеспечивает длительную стабильность результатов, низкую вероятность дисфункции и реоперации, отличные показатели гемодинамики даже при узком фиброзном кольце (ФК) и высокое качество жизни пациентов; не требует приема антикоагулянтов, способен к росту по мере роста организма, что актуально для детей [7, 9]. Причинами сдержанного отношения к операции Росса является более сложная техника имплантации, а также возможная необходимость в выполнении реоперации по поводу дисфункции неаортального клапана и/или протезов в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Отделение неотложной хирургии приобретенных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ обладает опытом 80 операций Росса, выполненных в период с ноября 2001-го по март 2019 г. За этот период после операции Росса выполнено 14 повторных вмешательств: 8 пациентов первично оперированы в других учреждениях и 6 – в нашей серии из 80 операций (7,5%). Из реоперированных

было 11 мужчин, средний возраст составил 22,5 года (8–47). Из анамнеза и выписок из предыдущих историй болезни следует, что основной причиной первичного хирургического вмешательства был врожденный двустворчатый АК – 13, в том числе активный инфекционный эндокардит (ИЭ) АК у 3 пациентов. По морфологии поражения у большинства пациентов изначально имелась аортальная недостаточность (АН) – 13, изолированный аортальный стеноз (АС) – 1. В 13 случаях легочный аутографт был имплантирован по методике свободного корня с реимплантацией устьев коронарных артерий, в 1 – по субкоронарной методике. У 8 больных для восстановления целостности выводного тракта правого желудочка (ВТ ПЖ) был использован криосохраненный легочный аллогraft, у 3 – аортальный аллогraft и 3 – бескаркасный ксенобиопротез (2 ксеноаортальных, 1 – ксеноперикардальный). Среднее время от первичной операции до повторного хирургического вмешательства по всем причинам составило $8 \pm 1,9$ года (табл. 1).

В ходе подготовки к операции всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием (МСКТ) и трехмерной реконструкцией сердца и сосудов. Определяли диаметр аорты, легочного кондуита на разных уровнях, зоны анастомозов, степень прилегания структур сердца к груди, что позволило планировать операционное обеспечение и безопасный доступ. Всем пациентам старше 40 лет выполняли коронароангиографию.

Техника повторных операций

12 операций выполнялись в условиях полной стернотомии, гипотермического ($26–28\text{ }^{\circ}\text{C}$) искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии. У 10 пациентов использована центральная канюляция аорты и обеих полых вен. В двух случаях сначала канюлировали и начинали ИК че-

рез бедренные сосуды, затем артериальную канюлю перемещали в восходящую аорту. Выполняли кардиолиз правых отделов сердца, выделяли аорту и легочный ствол. Для репротезирования аортального и легочного клапанов использовали общепринятую технику. Для протезирования корня аорты иссекали стенку легочного аутографта до фиброзного кольца с мобилизацией устьев коронарных артерий (КА). Использовали дакроновый конduit с механическим протезом и прямой имплантацией устьев КА в стенку кондуита. В случае инфекционного эндокардита легочного клапана и/или кальциноза легочного ствола последний полностью иссекали и имплантировали клапаносодержащий конduit (дакроновый с механическим протезом или легочный аллогraft).

Эндоваскулярное вмешательство для коррекции дегенеративного стеноза кондуита легочной артерии (ЛА) у двух пациентов выполнялось в условиях рентгенооперационной и заключалось в стентировании ствола ЛА.

Причины реопераций в раннем послеоперационном периоде

В ранние сроки после первичной операции выполнено 3 реоперации. У одной пациентки на 2-е сутки после первичной операции на ЭКГ возникли признаки ишемии миокарда. При коронароангиографии был выявлен «перекрыт» ствол левой коронарной артерии (ЛКА) в зоне имплантации в аутографт. На экстренной реоперации распущен и повторно наложен анастомоз и превентивно выполнено аортокоронарное шунтирование ПМЖВ. У второго пациента в раннем послеоперационном периоде отмечался длительный подъем температуры без эффекта от антибактериальной терапии. По данным ЭхоКГ обнаружены вегетации на легочном аллогraftе. Больному было выполнено репротезирование легочного аллогraftа, однако пациент умер от некупируемой системной инфекции и эрозивного кровотечения из стенки аорты. У третьего пациента, оперированного в активной стадии инфекционного эндокардита аортального клапана с абсцессом фиброзного кольца, показанием к повторной операции явился ранний протезный эндокардит легочного аутографта и легочного аллогraftа через месяц после операции Росса. Больному было выполнено репротезирование корня аорты синтетическим клапаносодержащим конduitом и репротезирование легочной артерии легочным аллогraftом.

Причины и объем реопераций в отдаленном периоде

Недостаточность неоаортального клапана 3-й степени выявлена у 3 пациентов. Причиной регургитации был пролапс одной или всех трех створок без

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов на момент первой операции

Clinical characteristics of patients during the first surgery

Возраст на момент первой операции (лет)	22,5 ± 4 (8–47)
≤18 лет	8 пациентов
Пол	
Мужчины	11 (79%)
Женщины	3 (21%)
Гемодинамические изменения на АК во время первой операции	
Стеноз	1
Недостаточность	13
Этиология порока АК на первой операции	
Двустворчатый АК/трехстворчатый	13/1
ИЭ АК первичный	1
ИЭ АК вторичный	2
Протез в ВОПЖ	
Легочный аллогraft	8
Аортальный аллогraft	3
Бескаркасный ксенографт	3
Методика имплантации аутографта	
Субкоронарная методика	1 (7%)
Свободный корень	13 (93%)

дилатации неоаортального корня. Среднее время от первичной операции до повторного вмешательства составило 10,3 года (9–12 лет).

Дилатация неокорня ≥45 мм с выраженной регургитацией на АК явилась показанием к реоперации у 4 пациентов (рис. 1). Среднее время от первичной до повторной операции составило 12,2 года (5–21).

Причиной замены протеза в ВТ ПЖ у 7 пациентов с дисфункцией аутографта явилась умеренная недостаточность легочного аллогraftа (3 пациента), стеноз аортального аллогraftа на уровне проксимального и дистального анастомоза (2 пациента), кальциноз и стеноз бескаркасного аортального ксенографта (1 пациент) – табл. 2.

У 2 пациентов показанием к повторному оперативному вмешательству явился поздний протезный ИЭ. В одном случае, через три года после операции Росса, имелось изолированное поражение легочного аллогraftа. Во втором случае показанием к повторному вмешательству явилось расслоение аутографта и активный ИЭ неоаортального, аортального аллогraftа в ВТ ПЖ и митрального клапанов через 14 лет после операции (рис. 2).

Двум пациентам с бескаркасными ксенографтами в позиции ВОПЖ и отсутствием дисфункции неоаортального клапана было выполнено стентирование суженных проксимального и дистального анастомозов ксенографта (рис. 3). В результате стентирования

отмечено снижение давления в ПЖ, градиентов систолического давления между ПЖ и ЛА и увеличение диаметра стентированного сегмента более чем на 75%.

У 4 пациентов при дилатации неоаорты и недостаточности неоаортального клапана повторное хирургическое вмешательство включало репротезирование корня аорты синтетическим клапаносодержащим кондуитом с механическим протезом (операция Бенталла–Де Боно) и репротезирование клапана или ствола легочной артерии. Имплантация механического протеза в позицию АК и ВОПЖ выполнена у 2 пациентов. В двух случаях с выраженным стенозом и кальцинозом протеза в ВОПЖ для его замены использовали также синтетический кондуит с механическим протезом (табл. 3).

При репротезировании неоаортального клапана и корня аорты в позднем периоде независимо от функции неолегочного клапана мы придерживаемся тактики его замены. Имплантация механических

протезов в позицию аортального и легочного клапана в нашем отделении является методом выбора.

Одной пациентке 31 года через 1 год после первичной операции Росса с дилатацией неоаортального корня с его выраженной недостаточностью и расширением проксимальной части дуги аорты без дисфункции легочного аллогraftа в ВОПЖ в связи с планируемой беременностью было выполнено репротезирование восходящего отдела аорты и части дуги синтетическим кондуитом с каркасным биологическим протезом без вмешательства на протезе (легочный аллогraft) в ВОПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время ИК составило 278 (160–429) мин, среднее время пережатия аорты – 156 мин (120–265). Интраоперационная кровопотеря составила 400 мл (350–550). Сроки пребывания в отделении реанимации составили $1,9 \pm 0,53$. Продолжительность искусственной вентиляции легких $19 \pm 5,9$ ч. Сроки госпитализации составили $21 \pm 3,1$ суток.

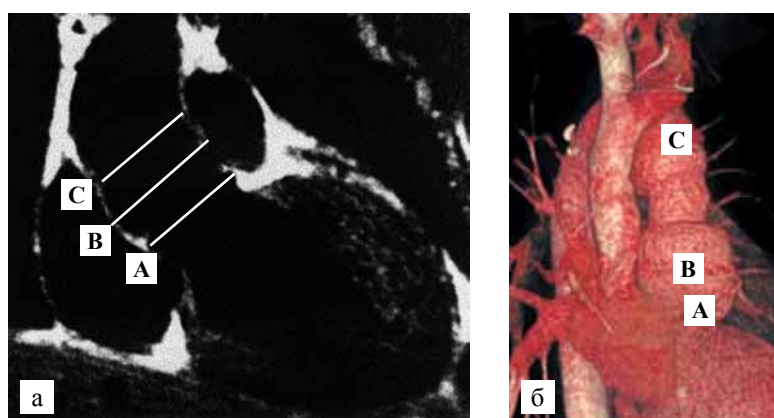


Рис. 1. Компьютерная томография: а – пациент Ф., 21 год после операции (А – фиброзное кольцо АК – 50 мм, В – синусы Вальсальвы – 55 мм, С – синотубулярное соединение – 49 мм); б – пациентка А., 5 лет после операции (А – фиброзное кольцо – 26 мм, В – синусы Вальсальвы – 47 мм, С – восходящий отдел аорты – 37 мм)

Fig. 1. Cardiac computed tomography: а – patient F., 21 years after surgery (A – aortic annulus – 50 mm, B – sinuses of Valsalva – 55 mm, C – sinotubular junction – 49 mm); б – patient A., 5 years after surgery (A – aortic annulus – 26 mm, B – sinuses of Valsalva – 47 mm, C – ascending aorta – 37 mm)

Таблица 2

Гемодинамические показатели протезов в ВОПЖ у больных с заменой аутографта и протеза в ВОПЖ

Hemodynamic parameters of RVOT prostheses in patients with autograft and prosthesis replacement in RVOT

	Легочный аллогraft	Аортальный аллогraft	Аортальный ксенографт
Пиковый градиент давления, мм рт. ст.	19	25	40
Средний градиент давления, мм рт. ст.	11	12	18
Регургитация, степень	До 1	До 2	3
Диаметр на уровне проксимального анастомоза, мм	21	15	16
Диаметр на уровне дистального анастомоза, мм	26	19	21

На госпитальном этапе зарегистрирован 1 летальный исход (7,1%) на фоне эрозивного кровотечения из аорты и некупируемой генерализованной инфекции.

Ранний послеоперационный период у 13 пациентов протекал без осложнений. В отдаленные сроки после операции ($7 \pm 3,2$ года) пациенты с механическими протезами в позиции аортального клапана и в позиции легочной артерии ($n = 10$) соблюдают антикоагулянтную терапию с целевыми значениями МНО от 2,0 до 3,5. Тромбоза протеза/ов и тромбоэмболических осложнений не было. Все выписанные пациенты живы и ведут активный образ жизни.

У пациентов, перенесших стентирование, проводится динамическое наблюдение. Учитывая отсутствие клапана в стенке, прицельно оценивается функция правого желудочка. В сроки до 2 лет тромбоза, перелома стента или рестеноза не отмечено. Гемодинамические и объемные показатели ПЖ удовлетворительные.

Гистологическая картина эксплантированных протезов

Проведено гистологическое исследование всех эксплантированных биопротезов. Для легочного аутографта характерны следующие изменения: в

Таблица 3
Типы выполненных реопераций
Types of reoperations performed

Операция Бенталла–Де Боно	реПЛК легочным аллографтом	2
	реПЛК механический протез	2
	реПЛК конduit	1
	ревизия легочного клапана	1
реПАК + реПЛК (механический протез)		2
реПАК + реПЛК конduit (механический протез)		1
реПЛК легочным аллографтом		2
Стентирование ВОПЖ		2
АКШ ПМЖВ		1

Примечание. реПЛК – репротезирование легочного клапана; реПАК – репротезирование аортального клапана; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; АКШ ПМЖВ – аортокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви.

Note. реПЛК – pulmonary valve replacement; реПАК – aortic valve replacement; ВОПЖ – right ventricular outflow tract; АКШ ПМЖВ – coronary artery bypass grafting of the anterior interventricular artery.



Рис. 2. МСКТ больного Р. через 14 лет после операции. Диаметр ФК АК составил 34 мм, на уровне синусов Вальсальвы – 80 мм, на уровне ствола легочной артерии – 64 мм

Fig. 2. MSCT of patient R., 14 years after surgery. 34 mm diameter of the AV fibrous ring, 80 mm at the level of the sinuses of Valsalva, 64 mm at the level of the pulmonary artery trunk

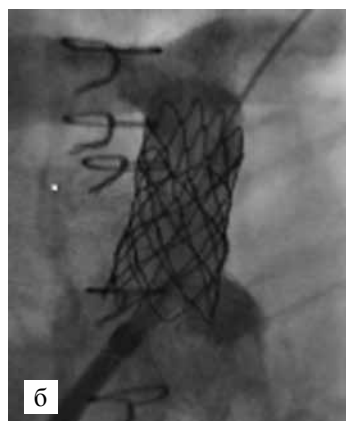
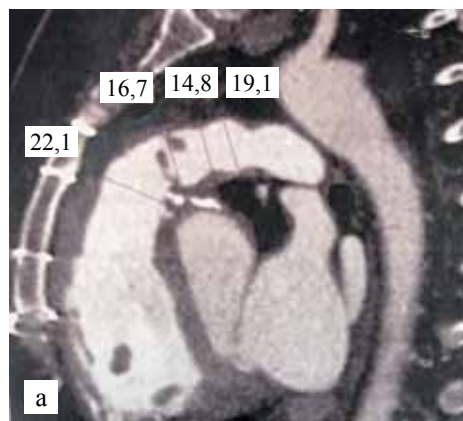


Рис. 3. Пациентка Т., 11 лет после операции Росса: а – МСКТ протеза в ВОПЖ (стенки кальцинированы, стенозы в проекции анастомозов); б – ангиография имплантированного стента в позицию протеза в ВОПЖ (ксенографта)

Fig. 3. Patient T., 11 years after Ross procedure: a – MSCT of the RVOT prosthesis (walls are calcified, stenosis in the anastomosis projection); б – Angiogram of the implanted stent in the RVOT prosthesis position (xenograft)

створках имеются участки дезорганизации и фрагментации эластических волокон, разрушение гладкомышечных клеток с очаговой базофилией основного вещества и фиброзом (рис. 4). В стенке аутографта развивается фиброз средней оболочки с увеличением количества мелких кровеносных сосудов капиллярного типа в наружной оболочке. В некоторых случаях в аутографте обнаружено формирование атеросклеротических бляшек и участков острого воспаления.

Гистологическая картина эксплантированных легочных и аортальных аллографтов отличается. Легочный аллографт представлен более тонкой стенкой, отсутствием клеток и правильным расположением коллагеновых и эластических волокон.

Для аортального аллографта характерна более плотная стенка, с участками петрификации, которые создают высокие градиенты на уровне клапана, дистального и проксимального анастомозов (рис. 5).

Для бескаркасных ксенографтов характерны обширные петрификаты с развитием оссификации ткани (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Главные достоинства операции Росса – отличная отдаленная выживаемость, низкий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений [1–5] (табл. 4).

Однако по сравнению со стандартным протезированием аортального клапана каркасным протезом операция остается технически более сложной. Правильность наложения анастомоза между аутографтом и ВОЛЖ, анастомозов с коронарными артериями, продолжительность пережатия аорты, время искусственного кровообращения влияют на непосредственную летальность и выживаемость пациентов. Еще D. Ross отмечал, что с увеличением опыта проблемы сдавления, перегиба, перекрытия коронарных артерий

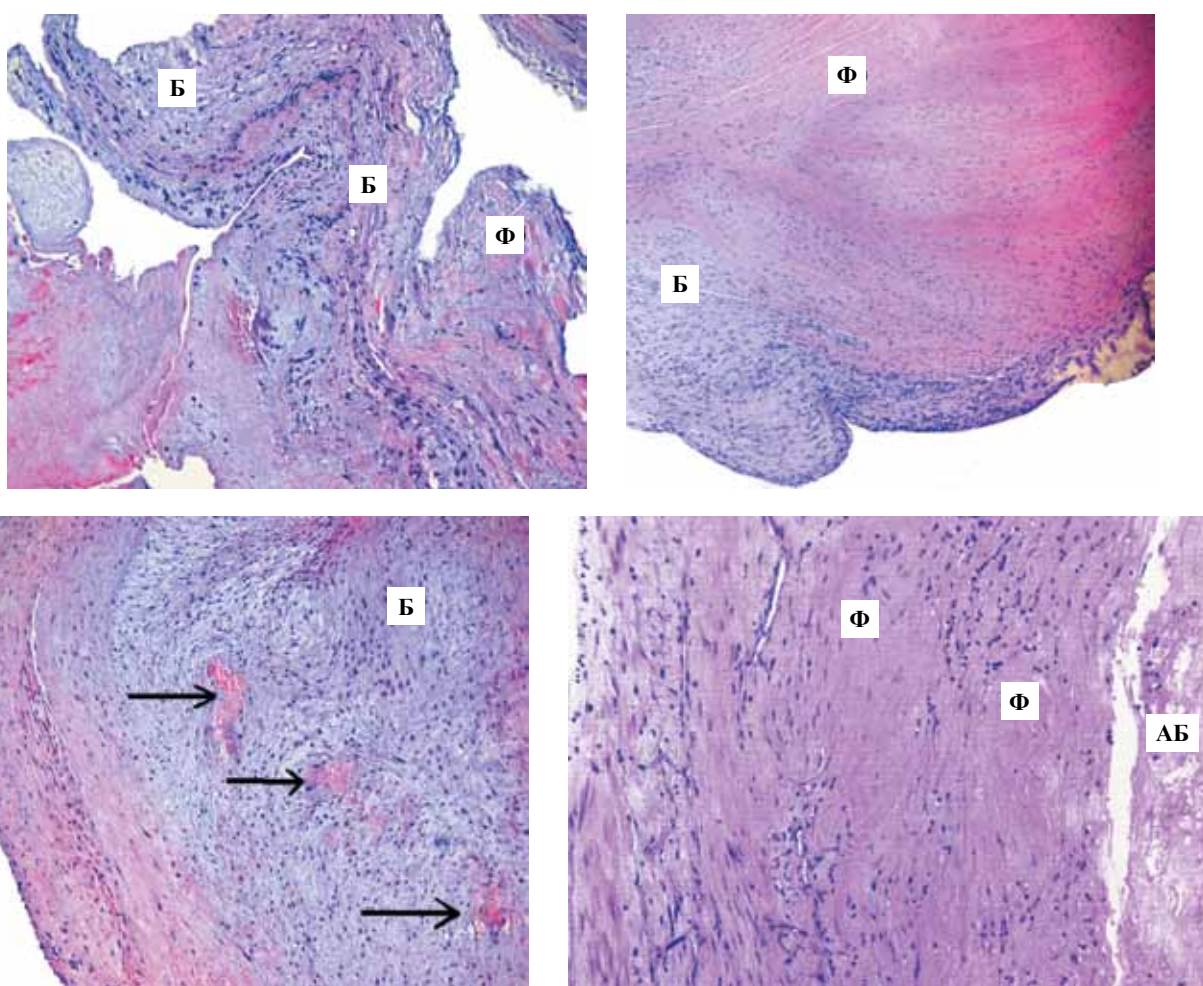


Рис. 4. Створки аутографта. Микрофотография. В створках аутографта – картина очаговой базофилии (Б), фиброза (Ф). Участки деструкции ткани створок аутографта в зонах базофилии с эозинофилией ткани (указано стрелкой). АБ – атеросклеротическая бляшка. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 100$

Fig. 4. Autograft leaflets. Micrograph. In the valves of the pulmonary autografts, there is a picture of focal basophilia (Б), fibrosis (Ф). Area of tissue destruction and eosinophilia (indicated by an arrow). Atherosclerotic plaque (АБ). H&E stain. $100\times$

и поперечной блокады сердца преодолеваются [10]. У нас наблюдался один случай «перекрута» устья ЛКА, который был вовремя диагностирован и ликвидирован.

Повторные операции отличаются длительными сроками пережата аорты, кровопотерей, высоким риском травмирования структур сердца, коронарных артерий и должны быть обеспечены адекватным анестезиологическим и перфузионным пособием, выполняться в специализированном центре с широким арсеналом способов и средств для устранения внезапных фатальных осложнений.

Одной из причин реопераций на неоаортальном клапане является дилатация легочного аутоаутографта. Дилатация синотубулярного перехода вызывает натяжение створок неоклапана с развитием центральной регургитации. Данное явление нами

было обнаружено у 5 пациентов, у одного из которых возникло даже расслоение стенки аутографта. Исследования показывают, что дилатация аутографта наступает независимо от метода имплантации и обусловлена неспособностью легочного ствола и клапана адаптироваться к системному артериальному давлению [10, 11]. Продемонстрирован процесс ремоделирования в эксплантированных легочных аутографтах, которые более десятилетия подвергались системному кровообращению [12]. При гистологическом исследовании эксплантатов было обнаружено разрушение эластических волокон, гладкомышечных клеток с замещением внеклеточного матрикса соединительной тканью. Аналогичные данные получены при исследовании нашего материала. Для профилактики дилатации неоаорты некоторые авторы предлагают использовать аутологичные ткани или синтетические

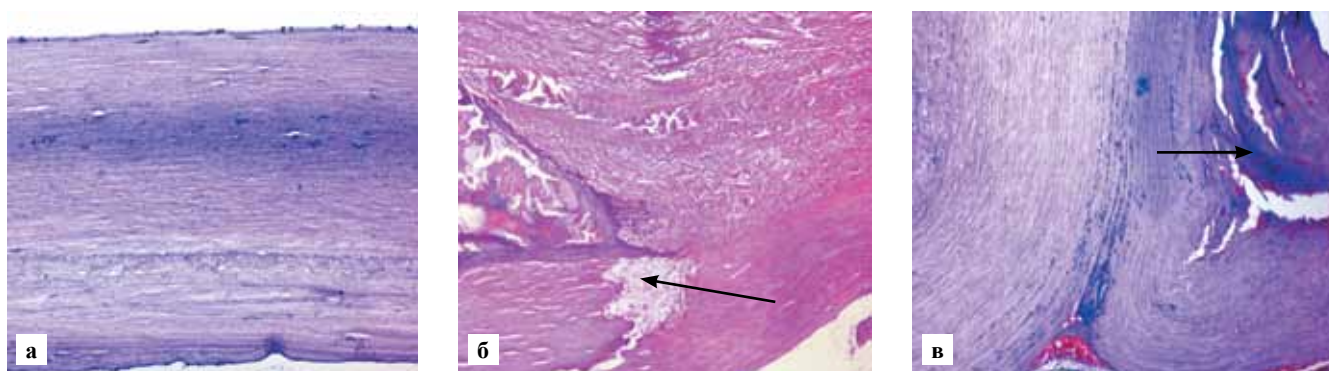


Рис. 5. Стенка трансплантатов в позиции легочной артерии. Микрофотография: а – легочный аллографт, построен из коллагеновых и эластических волокон; б, в – аортальный аллографт с очагом петрификации ткани (указано стрелкой). Окраска гематоксилином-эозином. $\times 100$

Fig. 5. Wall of grafts in the pulmonary artery position. Micrograph: а – pulmonary allograft, built from collagen and elastic fibers; б, в – aortic allograft with a tissue petrification focus (indicated by an arrow). H&E stain. $100\times$

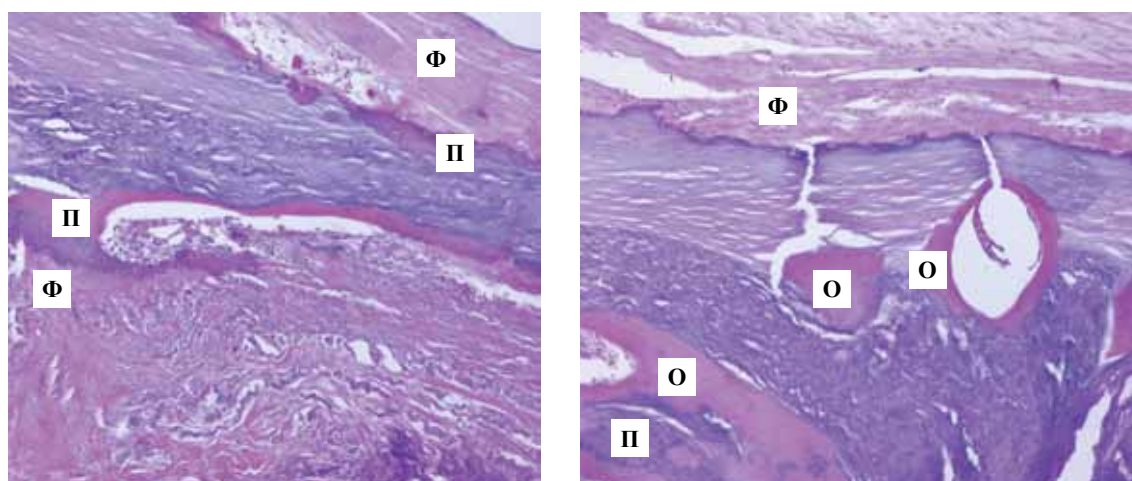


Рис. 6. Стенка ксенографта в позиции легочной артерии. Микрофотография. Ксенографт с участками фиброза (Ф), петрификатов (П), оссификации (О) ткани. Окраска гематоксилином-эозином. $\times 100$

Fig. 6. Xenograft wall in the pulmonary artery position. Micrograph. Xenograft with areas of fibrosis (Ф), petrification (П), tissue ossification (О). H&E stain. $100\times$

материалы, которые выполняют функцию внешнего футляра для аутографта [5, 13, 14].

М. Yacoub для предотвращения дилатации неоаорты предлагает имплантировать аутоотрансплантат субаннулярно для проксимальной поддержки фиброзным кольцом аорты, а дистальный анастомоз выполнять на уровне или немного выше синотубулярного гребня [15].

Одним из факторов расширения и расслоения неоаорты может явиться техническая ошибка, когда используют длинный аутоотрансплантат легочной артерии и без укрепления зон проксимального и дистального анастомозов. В нашей практике для поддержки аутографта, имплантируемого по методике свободный корень, мы приводим диаметры фиброзного кольца и нативной аорты в полное соответствие, дистальный анастомоз создаем на 1 см выше синотубулярного гребня аутографта, а также выполняем стабилизацию проксимального и дистального анастомоза с помощью синтетических полосок (ПТФЭ, тефлон).

Ряд исследователей считают, что возможными предикторами дилатации неоаорты являются мужской пол, несоответствие размера корня аорты и легочного аутографта, диаметр кольца аорты более 25 мм и аортальная недостаточность (АН). T. David предлагает для профилактики дилатации уменьшать диаметр ФК и восходящей аорты до размера легочной артерии. Тем не менее это не всегда предупреждает дисфункцию в отдаленном периоде у пациентов с врожденными аномалиями АК. Дилатация легочного аутографта была у 9 из 10 пациентов, у всех до операции было широкое ФК АК (≥ 27 мм).

В сроки до 15 лет реопераций на неоаорте у пациентов с аортальным кольцом менее 27 мм и у женщин не было. Автор пришел к выводу, что идеальными кандидатами на операцию являются женщины с аортальным стенозом (АС), во-вторых, расширенное аортальное кольцо является маркером дисплазии соединительной ткани, которая может присутствовать и на легочном клапане, что может вызывать преждевременную дисфункцию неоаорты [16, 17]. Аналогичные данные сообщают Elkins и коллеги. Операция Росса в этом исследовании была выполнена у 487 пациентов, причем 197 были моложе 18 лет. Через 16 лет после операции у 164 пациентов с АН свобода от дисфункции неоаорты составила 59%, что было значительно меньше, чем у 304 пациентов с АС, у которых этот показатель составил 82%. Риск дисфункции аутографта у мужчин был в 3 раза выше, чем у женщин. Уменьшение ФК АК у пациентов с АН с использованием синтетического материала или аутоперикарда (ФК > 27 мм) выполнено у 96 пациентов, и свобода от дисфункции аутографта составила 87% через 10 лет [7]. T. Weimar и коллеги показали, что реоперации у мужчин выполняются в 6 раз чаще, чем у женщин. Многофакторный анализ показал, что АН и диаметр ФК АК более 26 мм являются предикторами повторной операции [18].

Врожденный порок АК с его недостаточностью и аневризмой восходящего отдела аорты мы считаем одним из противопоказаний для операции Росса.

Развитие недостаточности с пролабированием створок аутографта в нашем материале наблюдалось в 3 случаях. При гистологическом исследовании створок аутографта мы обнаружили базофилию

Таблица 4

Свобода от повторных вмешательств на неоаортальном клапане и протезах ВОПЖ в отдаленном послеоперационном периоде

Freedom from re-interventions on the neo-aortic valve and RVOT prostheses in the long-term postoperative period

Автор	Количество наблюдений	Аутографт	Протезы в ВОПЖ
Bogers A.J., 2004	123	89% (10 лет)	91% (10 лет)
Kouchoukos N.T., 2007	119	75% (10 лет)	86% (10 лет)
Elkins R.C., 2008	489	90% (10 лет) 83% (16 лет)	90% (10 лет) 82% (16 лет)
Mokhles M.M., 2012	161	84% (10 лет) 51% (18 лет)	90% (10 лет) 81% (18 лет)
Da Costa F., 2014	414	90,7% (15 лет)	92,5% (15 лет)
Weimar T., 2014	645	91,6% (12 лет)	95% (12 лет)
Martin E., 2017	310	96% (10 лет) 90% (15 лет) 76% (20 лет)	96,6% (10 лет) 92,1% (15 лет) 82,3% (20 лет)
Sharifulin R., 2018	793	91,4 (10 лет)	91,4% (10 лет)
Sievers H.H., 2018	630	96,4%(10 лет) 89,8% (20 лет)	96,5% (10 лет) 91,0% (20 лет)
David T.E., 2018	212	83,2% (20 лет)	91,8% (20 лет)

основного вещества, отражающую процессы синтеза межклеточного вещества. С одной стороны, эти изменения могут быть обусловлены неспецифической реакцией соединительно-тканых структур легочного клапана на системное артериальное давление, с другой – могут быть связаны с дисплазией соединительной ткани клапанного аппарата у пациентов с аортальным пороком. Нельзя исключить ишемическую природу дегенерации, так как в момент пересадки нарушается кровоснабжение стенки и створок. Базофилия основного вещества приводит к утолщению, пролапсу створок и дисфункции клапана. Кроме этого, легочный аутографт может подвергаться таким же изменениям (атеросклероз, инфекционный эндокардит), как и нативный АК.

Для реконструкции ВОПЖ при операции Росса большинство авторов используют криосохраненные легочные аллографты, однако некоторые хирурги допускают использование бескаркасных аортальных аллографтов, ксеноаортальных, ксеноперикардальных кондуитов и сконструированных кондуитов из ПТФЭ. В нашем материале у 6 больных были имплантированы аортальный аллографт и бескаркасный ксенографт. Мы не используем аортальный аллографт для правых отделов сердца, поскольку он значительно чаще, чем легочный, подвергается дегенерации. По данным J. Albert, свобода от дисфункции через 5 лет после операции для аортального аллографта в ВОПЖ составила 76% по сравнению с 94% для легочного аллографта [19]. Аналогичные данные представлены A. Yankah. При сравнении функции аортальных и легочных аллографтов свобода от дегенерации составила 18 и 75%, свобода от дисфункции – 62 и 93% соответственно [20]. Возможно, это связано с более толстой стенкой аортальных аллографтов, которая при ремоделировании и замещении соединительной тканью создает более узкий просвет и высокие градиенты на ВОПЖ.

Использование ксенографтов для реконструкции легочной артерии у молодых пациентов нежелательно. Дегенерация ксенографтов развивается в 10 раз чаще легочных аллографтов [21–24]. У взрослых пациентов дисфункция ксенографтов происходит реже, и их допустимо использовать при отсутствии аллоклапанов. Тем более в эпоху быстрого развития чрескожных технологий при дисфункции эндоваскулярное вмешательство может стать малотравматичным временным решением проблемы. У двух наших пациентов в условиях кальциноза и стеноза легочного ксенографта использование стентов привело к значительному снижению систолического градиента и клиническому улучшению.

Реоперации по причине ИЭ выполнены 4 пациентам, 2 пациентам на госпитальном этапе, 1 – в средне-отдаленные (ИЭ аллографта в ВОПЖ через 3 г.),

1 – в отдаленные сроки после операции (расслоение неоаорты и ИЭ через 14 лет).

Инфекционный эндокардит АК с формированием абсцессов и деструкцией корня аорты представляет трудности при хирургическом лечении и сопровождается высоким уровнем летальности [25, 26]. В случае ИЭ с распространением инфекции на параклапанные структуры (ФК, митрально-аортальный контакт), предпочтение отдается аллографтам или аутографтам [25–29]. С другой стороны, показано, что частота рецидива инфекции у пациентов с активным ИЭ не зависит от типа используемого протеза, а определяется радикальностью удаления пораженных инфекцией тканей [26, 27, 30, 31]. Как показывает и наш опыт, при обширном разрушении структур корня аорты или при инфекции средостения, даже учитывая структурную дисфункцию в отдаленном послеоперационном периоде, предпочтение следует отдавать аллографтам, поскольку структурная дегенерация является гораздо менее сложной проблемой, чем рецидивирующий ИЭ.

Важным при повторной операции после процедуры Росса остается вопрос выбора протеза легочного клапана. Этот вопрос обходят вниманием большинство авторов. Любой биологический клапан может подвергнуться поздней дегенерации. Если операция Росса дает возможность отказаться от антикоагулянтов, то при повторной операции чаще всего в аортальную позицию имплантируется механический протез и назначается терапия варфарином. По нашему мнению, сохранение при этом любого клапанного трансплантата в легочной позиции несет риск еще одной реоперации. Поэтому 4 больным в позицию аортального и легочного клапанов имплантированы механические двустворчатые протезы. Последующее наблюдение показало нормальную функцию протезов при стандартном уровне МНО (2,0–3,5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфункция аутографта в отдаленном послеоперационном периоде является следствием пролапса створок и/или ремоделированием аутографта с расширением его на разных уровнях. Для увеличения срока службы аутографта необходимо добиваться соответствия диаметра легочного ствола и аорты, что достигается использованием методики свободного корня, использованием наружной поддержки проксимального и дистального анастомозов. Плановые повторные операции на неоаортальном корне и/или легочном трансплантате, несмотря на большой объем, могут выполняться с низкой летальностью и частотой осложнений. Имплантация аортальных аллографтов и ксенографтов у молодых пациентов для реконструкции ВОПЖ неоправдана по причине развития их более ранней и тяжелой дисфункции в сравнении с легочными аллографтами. Примене-

ние эндоваскулярного пособия при изолированной дисфункции протезов ВОПЖ позволяет отсрочить повторную операцию. Нужно стремиться, чтобы повторная операция была «последней», и имплантация механических протезов в позицию аортального и легочного клапана является наиболее оправданной.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tanaka H, Okita Y, Kasegawa H, Takamoto S, Tabayashi K, Yagihara T et al. The fate of bioprostheses in middle-aged patients: the Japanese experience. *J Heart Valve Dis.* 2010; 19 (5): 561–567.
2. Chan V, Malas T, Lapierre H, Boodhwani M, Lam BK, Rubens FD et al. Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. *Circulation.* 2011; 124 (11 Suppl): 75–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011973.
3. Klieverik LM, Noorlander M, Takkenberg JJ, Kapteitein AP, Bekkers JA, van Herwerden LA et al. Outcome after aortic valve replacement in young adults: is patient profile more important than prosthesis type? *J Heart Valve Dis.* 2006; 15 (4): 479–487.
4. Andreas M, Wiedemann D, Seebacher G, Rath C, Aref T, Rosenhek R et al. The Ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46 (3): 409–414. doi: 10.1093/ejcts/ezt663.
5. Brown JW, Patel PM, Ivy Lin JH, Habib AS, Rodefeld MD, Turrentine MW. Ross Versus Non-Ross Aortic Valve Replacement in Children: A 22-Year Single Institution Comparison of Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101 (5): 1804–1810. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2015.12.076.
6. Etnel JR, Elmont LC, Ertekin E, Mokhles MM, Heuvelman HJ, Roos-Hesselink JW et al. Outcome after aortic valve replacement in children: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151 (1): 143–152. e1–3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.083.
7. Elkins RC, Thompson DM, Lane MM, Elkins CC, Peyton MD. Ross operation: 16-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136 (3): 623–630. e1–5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.080.
8. Aicher D, Holz A, Feldner S, Kollner V, Schafers HJ. Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142 (2): 19–24. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.006.
9. Караськов АМ, Богачев-Прокофьев АВ, Ленко ЕВ, Демин ИИ. Предикторы летальности у взрослых пациентов при операции Росса: анализ 760 операций. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017; 21 (1): 73–80. Karaskov AM, Bogachev-Prokophiev AV, Lenko EV, Demin II. Lethality predictors in adults undergoing Ross procedure: analysis of 760 operations. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2017; 21 (1): 73–80. doi: 10.21688-1681-3472-2017-1-73-80. (In Russ. English abstrac).
10. Somerville J, Ross D. Homograft replacement of aortic root with reimplantation of coronary arteries. Results after one to five years. *Br Heart J.* 1982; 47 (5): 473–482. doi: 10.1136/hrt.47.5.473.
11. Nappi F, Fraldi M, Spadaccio C, Carotenuto AR, Montagnani S, Castaldo C et al. Biomechanics drive histological wall remodeling of neo-aortic root: A mathematical model to study the expression levels of ki 67, metalloprotease, and apoptosis transition. *J Biomed Mater Res A.* 2016; 104: 2785–2793. doi: 10.1002/jbm.a.35820.
12. Mookhoek A, Krishnan K, Chitsaz S, Kuang H, Ge L, Schoof PH et al. Biomechanics of failed pulmonary autografts compared with normal pulmonary roots. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102 (6): 1996–2002. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.05.010.
13. Skillington PD, Mokhles MM, Takkenberg JJ, Larobina M, O'Keefe M, Wynne R et al. The Ross procedure using autologous support of the pulmonary autograft: techniques and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149: 46–52. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.068.
14. Carrel T, Kadner A. Long-term clinical and imaging follow-up after reinforced pulmonary autograft Ross procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2016; 19: 59–62. doi: 10.1053/j.pcsu.2015.11.005.
15. Carr-White GS, Afoke A, Birks EJ, Hughes S, O'Halloran A, Glennen S et al. Aortic root characteristics of human pulmonary autografts. *Circulation.* 2000; 102 (19 Suppl 3): III15–21.
16. David TE, Woo A, Armstrong S, Maganti M. When is the Ross operation a good option to treat aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139 (1): 68–73; discussion 73–75. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.09.053.
17. David TE, David C, Woo A, Manlhiot C. The Ross procedure: outcomes at 20 years *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147 (1): 85–93. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.007.
18. Weimar T, Charitos EI, Liebrich M, Roser D, Tzanavaros I, Doll N et al. Quo vadis pulmonary autograft-the ross procedure in its second decade: a single-center experience in 645 patients. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97 (1): 167–174. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.07.078.
19. Albert JD, Bishop DA, Fullerton DA, Campbell DN, Clarke DR. Conduit reconstruction of the right ventricular outflow tract: lessons learned in a twelve-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 106 (2): 228–236.
20. Yankah AC, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Berger F, Lange P, Hetzer R. Performance of aortic and pulmonary homografts in the right ventricular outflow tract in children. *J Heart Valve Dis.* 1995; 4 (4): 392–395.
21. Andreas M, Seebacher G, Reida E, Wiedemann D, Pees C, Rosenhek R et al. A single-center experience with the ross procedure over 20 years. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97 (1): 182–188. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.08.020.
22. Bell D, Prabhu S, Betts KS, Chen Y, Radford D, Whight C et al. Long-term performance of homografts versus stented bioprosthetic valves in the pulmonary position in pa-

- tients aged 10–20 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 54 (5): 946–952. doi: 10.1093/ejcts/ezy149.
23. Costa FD, Etnel JR, Charitos EI, Sievers HH, Stierle U, Fornazari D et al. Decellularized Versus Standard Pulmonary Allografts in the Ross Procedure: Propensity-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105 (4): 1205–1213. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.057.
 24. Bibeovski S, Ruzmetov M, Fortuna RS, Turrentine MW, Brown JW, Ohye RG. Performance of synergraft decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts: results from multiinstitutional data. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103 (3): 869–874. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.07.068.
 25. Мацонашвили ТР, Муратов РМ, Бабенко СИ, Сачков АС, Серов РА, Бритиков ДВ. Дегенеративные изменения в ткани аллогraftа в отдаленный срок после операции. Возможные причины дисфункции и пути удлинения срока службы аллогraftов. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания*. 2013; 14 (3): 131. Matsonashvili TR, Muratov RM, Babenko SI, Sachkov AS, Serov RA, Britikov DV. Degenerative changes in allograft the long term after the operation. Possible causes of dysfunction and ways of extending the length of calligraphy service. *Byulleten' nauchnogo tsentra serdechno-sosudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva (The Bulletin of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery. Cardiovascular diseases, Russian journal)*. 2013; 14 (3): 131. (in Russ. English abstrac).
 26. Jassar AS, Bavaria JE, Szeto WY, Moeller PJ, Maniaci J, Milewski RK et al. Graft selection for aortic root replacement in complex active endocarditis: does it matter? *Ann Thorac Surg*. 2012; 93 (2): 480–487. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.074.
 27. Kim JB, Ejiofor JI, Yamine M, Camuso JM, Walsh CW, Ando M et al. Are homografts superior to conventional prosthetic valves in the setting of infective endocarditis involving the aortic valve? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151 (5): 1239–1246, 1248. e1–2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.061.
 28. Сулейманов БР, Муратов РМ, Бритиков ДВ, Соболева НН, Титов ДА. Использование алло- и аутографтов (операция Росса) при активном инфекционном эндокардите с деструкцией корня аорты. *Анналы хирургии*. 2016; 21 (3): 180–186. Suleymanov BR, Muratov RM, Britikov DV, Soboleva NN, Titov DA. The use of allo- and autografts (Ross procedure) in active infective endocarditis with the aortic root destruction. *Annaly khirurgii (Annals of Surgery, Russian journal)*. 2016; 21 (3): 180–186. (in Russ. English abstrac). doi: 10.18821/1560-9502-2016-21-3-180-186.
 29. Федосейкина МИ, Титов ДА, Бритиков ДВ, Бабенко СИ, Муратов РМ. Результаты протезирования корня аорты аортальным аллогraftом и легочным аутографтом (операция Росса) при активном инфекционном эндокардите аортального клапана у детей. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2019; 20 (11–12): 986–995. Fedoseykina MI, Titov DA, Britikov DV, Babenko SI, Muratov RM. Results of the use of allograft and pulmonary autograft (Ross procedure) in active infective aortic valve endocarditis in children. *Bulletin of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery. Cardiovascular diseases*. 2019; 20 (11–12): 986–995. (in Russ. English abstrac). doi: 10.24022/1810-0694-2019-20-11-12-986-995.
 30. Klieverik L, Yacoub M, Edwards S, Bekkers J, Roos-Hesselink J, Kappetein A et al. Surgical treatment of active native aortic valve endocarditis with allografts and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88 (6): 1814–1821. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.019.
 31. Elgalad A, Arafat A, Elshazly T, Elkahwagy M, Fawzy H, Wahby E et al. Surgery for Active Infective Endocarditis of the Aortic Valve With Infection Extending Beyond the Leaflets. *Heart Lung Circ*. 2019; 28 (7): 1112–1120. doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.200.

Статья поступила в редакцию 1.06.2020 г.
The article was submitted to the journal on 1.06.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-112-124

ИМПЛАНТАЦИЯ ДЛИННОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАПЛАТЫ ВО ВРЕМЯ КЛАССИЧЕСКОЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ ПРИ ПРОТЯЖЕННОМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.Н. Казанцев¹, М.А. Чернявский², Р.А. Виноградов^{3, 4}, В.Н. Кравчук^{5, 6}, Д.В. Шматов⁷,
А.А. Сорокин⁷, С.В. Артюхов^{1, 6}, В.В. Матусевич², В.А. Порханов², Г.Г. Хубулава^{5, 8}

¹ ГБУЗ «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского», Краснодар, Российская Федерация

⁴ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Анализ госпитальных и отдаленных результатов классической каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в условиях протяженного атеросклеротического поражения в сравнении с исходами этой операции при наличии локальной атеросклеротической бляшки (АСБ). **Материалы и методы.** В данное исследование за период с января 2010-го по декабрь 2020 г. вошли 148 пациентов с протяженной АСБ и гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии (ВСА). Под термином «протяженный» понималось гемодинамически значимое поражение длиной ≥ 5 см. Данные пациенты вошли в 1-ю группу; 2-я группа была сформирована за тот же промежуток времени из 632 больных с гемодинамически значимым стенозом длиной, не превышающей 5 см. В обеих когортах была реализована классическая каротидная эндартерэктомия с пластикой зоны реконструкции заплатой из диэпоксипроцессированного ксеноперикарда. Длительность отдаленного периода составила $71,4 \pm 45,6$ месяца. **Результаты.** По частоте госпитальных осложнений группы были сопоставимы: смерть (группа 1 – 0,67%, $n = 1$; группа 2 – 0,5%, $n = 3$; $p = 0,74$; ОШ = 1,42; 95% ДИ 0,14–13,6), инфаркт миокарда (ИМ) (группа 1 – 0,67%, $n = 1$; группа 2 – 0,5%, $n = 3$; $p = 0,74$; ОШ = 1,42; 95% ДИ 0,14–13,6), ишемический инсульт (группа 1 – 0%; группа 2 – 0,5%, $n = 3$; $p = 0,91$; ОШ = 0,6; 95% ДИ 0,03–11,8), комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + инсульт) (группа 1 – 1,35%, $n = 2$; группа 2 – 1,4%, $n = 9$; $p = 0,74$; ОШ = 0,94; 95% ДИ 0,2–4,43). По частоте отдаленных осложнений группы также были сопоставимы: смерть (группа 1 – 2,0%, $n = 3$; группа 2 – 2,05%, $n = 13$; $p = 0,76$; ОШ = 0,98; 95% ДИ 0,27–3,5), ИМ (группа 1 – 2,7%, $n = 4$; группа 2 – 2,4%, $n = 15$; $p = 0,95$; ОШ = 1,14; 95% ДИ 0,37–3,49), ишемический инсульт (группа 1 – 5,4%, $n = 8$; группа 2 – 5,2%, $n = 33$; $p = 0,9$; ОШ = 1,03; 95% ДИ 0,46–2,29), окклюзия и рестеноз ВСА (группа 1 – 12,8%, $n = 19$; группа 2 – 13,3%, $n = 84$; $p = 0,99$; ОШ = 0,96; 95% ДИ 0,56–1,63), комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + инсульт) (группа 1 – 10,1%, $n = 15$; группа 2 – 9,6%, $n = 61$; $p = 0,98$; ОШ = 1,05; 95% ДИ 0,58–1,91). При анализе графиков выживаемости значимых межгрупповых различий по всем видам осложнений также не выявлено (летальный исход: $p = 0,56$;

Для корреспонденции: Казанцев Антон Николаевич. Адрес: 193312, Санкт-Петербург, проспект Солидарности, 4. Тел. (908) 947-47-57. E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Corresponding author: Anton Kazantsev. Address: 4, Prospekt Solidarnosti, St. Petersburg, 193312, Russian Federation. Phone: (908) 947-47-57. E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ИМ: $p = 0,73$; ОНМК/ТИА: $p = 0,89$; рестеноз/окклюзия ВСА: $p = 0,82$; комбинированная конечная точка: $p = 0,71$). Их нарастание в обеих группах шло равномерно. Однако более половины всех рестенозов и окклюзий ВСА было визуализировано в первые 6 месяцев после КЭЭ. **Заключение.** Имплантация длинной заплаты (≥ 5 см) не характеризуется повышением частоты развития рестенозов и всех неблагоприятных кардиоваскулярных событий на госпитальном и отдаленном этапах наблюдения.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, классическая каротидная эндартерэктомия, заплата, рестеноз, протяженное поражение, протяженная атеросклеротическая бляшка, временный шунт, гиперплазия неоинтимы.

IMPLANTATION OF A LONG BIOLOGICAL PATCH IN CLASSICAL CAROTID ENDARTERECTOMY FOR EXTENDED ATHEROSCLEROTIC LESIONS. LONG-TERM OUTCOMES

A.N. Kazantsev¹, M.A. Chernyavsky², R.A. Vinogradov^{3, 4}, V.N. Kravchuk^{5, 6}, D.V. Shmatov⁷, A.A. Sorokin⁷, S.V. Artyukhov^{1, 6}, V.V. Matusevich², V.A. Porkhanov², G.G. Khubulava^{5, 8}

¹ Alexandrovskaya Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

³ Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁵ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to analyze the in-hospital and long-term outcomes of classical carotid endarterectomy (CEE) in extended atherosclerotic lesions in comparison with the outcomes of this operation in local atherosclerotic plaque (AP). **Materials and Methods.** This study, which lasted from January 2010 to December 2020, included 148 patients with extended AP and hemodynamically significant internal carotid artery (ICA) stenosis. The term “extended” was understood as a hemodynamically significant lesion ≥ 5 cm long. These patients made up Group 1. Group 2 was formed over the same period of time from 632 patients with hemodynamically significant stenosis < 5 cm long. In both cohorts, CEE with repair of the reconstruction zone with a diepoxide-treated xenopericardial patch was performed. Long-term follow-up was 71.4 ± 45.6 months. **Results.** The groups were comparable in terms of frequency of in-hospital complications: death (group 1: 0.67%, $n = 1$; group 2: 0.5%, $n = 3$; $p = 0.74$; OR = 1.42; 95% CI 0.14–13.6), myocardial infarction (MI) (group 1: 0.67%, $n = 1$; group 2: 0.5%, $n = 3$; $p = 0.74$; OR = 1.42; 95% CI 0.14–13.6), ischemic stroke (group 1: 0%; group 2: 0.5%, $n = 3$; $p = 0.91$; OR = 0.6; 95% CI 0.03–11.8), combined endpoint (death + MI + stroke) (group 1: 1.35%, $n = 2$; group 2: 1.4%, $n = 9$; $p = 0.74$; OR = 0.94; 95% CI 0.2–4.43). The groups were also comparable in terms of frequency of long-term complications: death (group 1: 2.0%, $n = 3$; group 2: 2.05%, $n = 13$; $p = 0.76$; OR = 0.98; 95% CI 0.27–3.5), MI (group 1: 2.7%, $n = 4$; group 2: 2.4%, $n = 15$; $p = 0.95$; OR = 1.14; 95% CI 0.37–3.49), ischemic stroke (group 1: 5.4%, $n = 8$; group 2: 5.2%, $n = 33$; $p = 0.9$; OR = 1.03; 95% CI 0.46–2.29), ICA occlusion and restenosis (group 1: 12.8%, $n = 19$; group 2: 13.3%, $n = 84$; $p = 0.99$; OR = 0.96; 95% CI 0.56–1.63), combined endpoint (death + MI + stroke) (group 1: 10.1%, $n = 15$; group 2: 9.6%, $n = 61$; $p = 0.98$; OR = 1.05; 95% CI 0.58–1.91). Analysis of survival graphs revealed no significant intergroup differences for all types of complications (lethal outcome: $p = 0.56$; MI: $p = 0.73$; stroke/mini-stroke: $p = 0.89$; ICA restenosis/occlusion: $p = 0.82$; combined endpoint: $p = 0.71$). Their increase was uniform in both groups. However, more than half of all ICA restenoses and occlusions were visualized in the first 6 months after CEE. **Conclusion.** Implantation of a long patch (≥ 5 cm) is not characterized by increased incidence of restenosis and all adverse cardiovascular events during in-hospital and long-term follow-up.

Keywords: carotid endarterectomy, classical carotid endarterectomy, patch, restenosis, extended lesion, extended atherosclerotic plaque, temporary shunt, neointimal hyperplasia.

ВВЕДЕНИЕ

Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) уже давно стала повседневной операцией в сосудистых стационарах [1–5]. При этом, несмотря на весь арсенал методов реконструкции, действующие отечественные рекомендации рассматривают только два вида КЭЭ как эталонные: 1) эверсионная; 2) классическая с пластикой зоны реконструкции заплатой [1]. При этом для выбора техники вмешательства у каждого конкретного пациента достаточно учитывать только предпочтения оперирующего хирурга и опыт медицинского учреждения [1]. Однако если со стандартным объемом поражения оба метода рекомендовали себя как эффективные и безопасные, то при наличии протяженной атеросклеротической бляшки (АСБ) традиционные виды реконструкции не всегда могут быть оправданы [6–8]. К аналогам операции, позволяющим добиться уверенного эффекта реваскуляризации в этих условиях, относятся: протезирование внутренней сонной артерии (ВСА), формирование новой бифуркации, аутоартериальная реконструкция, аутотрансплантация ВСА [6, 7, 9, 10]. Но в некоторых случаях оперирующая бригада может иметь более консервативные взгляды на выбор вида КЭЭ, отдавая предпочтение классической технике. К тому же не всегда имеется протез, а аутовена может быть сохранена для будущей коронарной реваскуляризации. Однако известно, что поверхность артерии после эндартерэктомии характеризуется выраженным воспалительным процессом, риском пристеноч-

ного тромбоза и высокой вероятностью прогрессирования гиперплазии неоинтимы, что может вызвать раннюю потерю просвета сосуда [11]. Но крупных рандомизированных исследований по этому поводу не проводилось, в результате чего данное заключение имеет статус «мнения», а не постулата [1]. Таким образом остается неясной долгосрочная проходимость зоны реконструкции после имплантации длинной заплаты в условиях наличия протяженной АСБ. Ответ на этот вопрос можно получить, лишь сравнив отдаленные результаты таких операций с итогами традиционной классической КЭЭ при локальном атеросклеротическом поражении.

Целью настоящего исследования стал анализ госпитальных и отдаленных результатов классической КЭЭ в условиях протяженного атеросклеротического поражения в сравнении с исходами этой операции при наличии локальной АСБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное когортное, сравнительное, ретроспективное, открытое исследование за период с января 2010-го по декабрь 2020 г. вошло 148 пациентов с протяженной АСБ и гемодинамически значимым стенозом ВСА. Под термином «протяженный» (ввиду отсутствия определения и градации размеров АСБ в действующих рекомендациях) понималось гемодинамически значимое поражение ОСА-ВСА длиной ≥ 5 см (ввиду того, что стандартный размер заплаты не превышает 5 см) (рис. 1). Данные пациенты

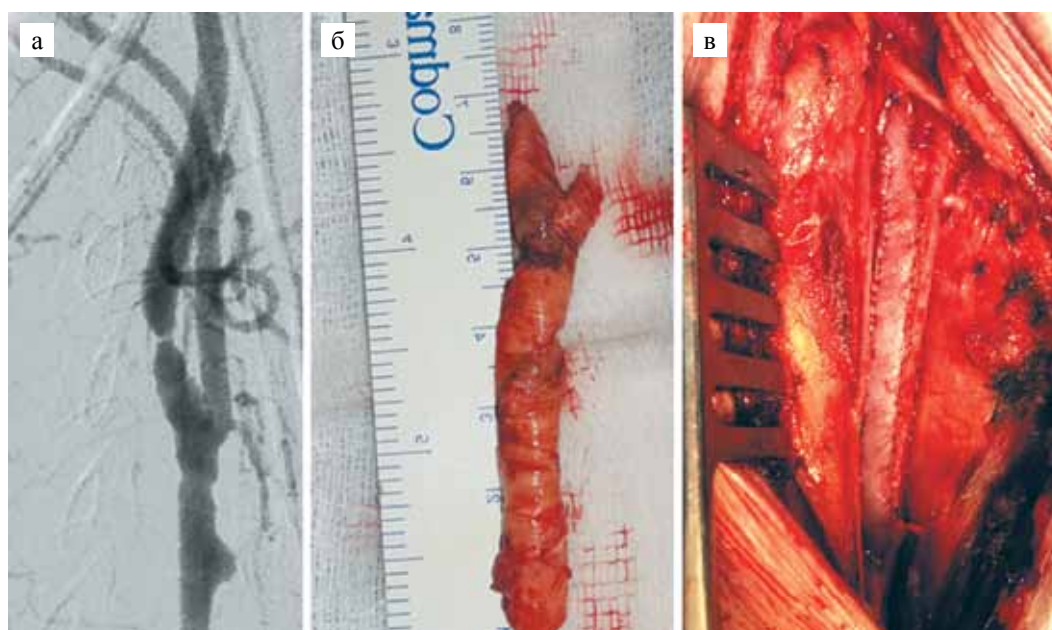


Рис. 1. Клинический пример наличия протяженного атеросклеротического поражения: а – ангиография правой каротидной бифуркации (стеноз ВСА 90%); б – удаленная атеросклеротическая бляшка длиной 7 см; в – имплантированная заплата из диэпоксидобработанного ксеноперикарда

Fig. 1. A clinical example of the presence of an extended atherosclerotic lesion: а – right carotid bifurcation CT angiography (90% ICA stenosis); б – removed atherosclerotic plaque, 7 cm long; в – diepoxide-treated xenopericardial implanted patch

вошли в 1-ю группу; 2-я группа была сформирована за тот же промежуток времени из 632 больных с гемодинамически значимым стенозом длиной, не превышающей 5 см. В обеих когортах была реализована классическая каротидная эндартерэктомия с пластикой зоны реконструкции заплатой из диэпоксидообработанного ксеноперикарда. Выбор в пользу классической КЭЭ осуществлялся на основании национальных рекомендаций, согласно которым решение в пользу того или иного вида реваскуляризации осуществляется, исходя из предпочтений и опыта оперирующего хирурга.

Критериями включения стали: 1) показания для КЭЭ согласно действующим рекомендациям. Критериями исключения стали: 1) противопоказания к КЭЭ согласно действующим рекомендациям; 2) наличие патологии, лимитирующей наблюдения за пациентом в отдаленном периоде наблюдения.

Стратификации риска развития послеоперационных осложнений и выраженность коморбидного фона оценивались по шкале EuroSCORE II. Тяжесть коронарного атеросклероза рассчитывалась при помощи интерактивного калькулятора SYNTAX Score (www.syntaxscore.com). По тяжести поражения на основании данного калькулятора выделяется следующая градация: низкий уровень поражения (≤ 22 баллов), промежуточный (23–32 балла) и тяжелый (≥ 33 баллов).

Визуализация атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий осуществлялась с помощью ультразвуковой доплерографии транскраниальных артерий (УЗДГ), цветового триплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ТСБЦА) (с использованием линейного датчика с частотой 7–7,5 МГц) на аппаратах «MySono U6-RUS» (Samsung Electronics), «Philips Affiniti 30». При выявлении значимого стеноза по данным ТСБЦА, увеличении скорости кровотока по данным УЗДГ, наличии нестабильной АСБ в ВСА проводилась мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией (МСКТ АГ). Степень стеноза определялась по классификации NASCET.

Компенсаторные возможности церебрального кровотока во время КЭЭ оценивались следующим образом. При уровне систолического артериального давления (САД) ≤ 160 мм рт. ст. выполнялось фармакологическое повышение последнего до 190–200 мм рт. ст. Затем внутривенно вводилось 5 тысяч ЕД гепарина, осуществлялось пережатие артерий. Производилось инвазивное измерение ретроградного давления в ВСА. При уровне АД менее 60% от системного применялся временный шунт (ВШ).

Под контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий, как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения / тран-

зиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА), тромбоз зоны реконструкции, кровотечение типа 3b и выше по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC), комбинированная конечная точка (смерть + ОНМК/ТИА + геморрагическая трансформация + ИМ), рестеноз ВСА, окклюзия ВСА. Визуализация зоны реконструкции выполнялась посредством УЗДГ на 3-и сутки после операции. Информация о состоянии пациентов в отдаленном периоде была получена путем телефонного анкетирования и вызова больных в клинику для осмотра сердечно-сосудистым хирургом, кардиологом, неврологом, проведения контрольной визуализации зоны реконструкции посредством УЗДГ и при необходимости – МСКТ АГ. Длительность отдаленного периода составила $71,4 \pm 45,6$ месяца.

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп проводили с применением критерия Манна–Уитни и хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса. Графики выживаемости строились на основе анализа Каплана–Мейера. Сравнение графиков производилось при помощи Logrank test. Различия оценивались как значимые при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com).

По всем клинико-анамнестическим показателям группы были сопоставимы. Подавляющее большинство представляло мужской пол и пожилой возраст. Каждый пятый перенес ИМ и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе. В четверти случаев был диагностирован мультифокальный атеросклероз (МФА) с гемодинамически значимыми стенозами в трех артериальных бассейнах. Более чем в половине наблюдений стеноз был симптомным. По данным интерактивного калькулятора EuroSCORE II тяжесть коморбидного фона в представленной выборке соответствовала среднему уровню (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ангиографии брахиоцефальных артерий группы были сопоставимы по большинству показателей. Степень стеноза ВСА чаще всего превышала 80%, у каждого пятого была визуализирована нестабильная АСБ. При этом протяженность поражения была статистически больше в 1-й группе. Выраженность стенозирования коронарного русла по расчетам интерактивного калькулятора SYNTAX score соответствовала легкой степени (табл. 2).

Отдельное внимание необходимо уделить периоперационным характеристикам. Ожидаемо по по-

казателю времени пережатия 1-я группа продемонстрировала наибольшие значения (рис. 2). В 9 случаях данный показатель превысил 60 минут (максимально 73 минуты). В ситуации превышения времени пережатия рубеж в 50 минут и невозможности запустить кровоток мы устанавливали ВШ (несмотря на удовлетворительные показатели ретроградного давления исходно), что позволило избежать развития интра-

операционного ишемического инсульта. Данная тенденция отразилась и на том, что статистически чаще ВШ применялся в 1-й группе (табл. 2).

По частоте послеоперационных осложнений группы не имели различий. В первой группе летальный исход развился на 9-е сутки после операции. АСБ в ВСА распространялась выше подъязычного нерва, что вызвало необходимость в пересечении языкогло-

Таблица 1

Сравнительная клиничко-anamnestическая характеристика групп пациентов

Comparative clinical and anamnestic characteristics of patient groups

Показатель	Группа 1 (поражение ≥ 5 см)	Группа 2 (поражение < 5 см)	p	ОШ	95% ДИ
	n = 148	n = 632			
Возраст, М $\pm$ m, лет	65,2 $\pm$ 5,3	64,8 $\pm$ 5,1	0,35	–	–
Мужской пол, n (%)	94 (63,5)	406 (64,2)	0,94	0,96	0,66–1,40
СН I–II ФК, n (%)	61 (41,2)	249 (39,4)	0,75	1,07	0,74–1,55
ПИКС, n (%)	27 (18,2)	117 (18,5)	0,96	0,98	0,61–1,56
ХОБЛ, n (%)	4 (2,7)	13 (2,05)	0,86	1,32	0,42–4,11
МФА с гемодинамически значимым поражением трех артериальных бассейнов, n (%)	36 (24,3)	155 (24,5)	0,95	0,98	0,65–1,50
СД, n (%)	15 (10,1)	71 (11,2)	0,81	0,89	0,49–1,60
ХПН, n (%)	5 (3,4)	20 (3,2)	0,89	1,07	0,39–2,90
ФВ ЛЖ, М $\pm$ m, %	59,1 $\pm$ 3,7	58,8 $\pm$ 4,2	0,11	–	–
Аневризма левого желудочка, n (%)	1 (0,7)	3 (0,5)	0,74	1,42	0,14–13,82
EuroSCORE II, М $\pm$ m	2,6 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,3	0,26	–	–
ЧКВ в анамнезе, n (%)	35 (23,6)	147 (23,2)	0,99	1,02	0,67–1,55
КШ в анамнезе, n (%)	2 (1,35)	9 (1,4)	0,74	0,94	0,20–4,43
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	89 (60,1)	394 (62,3)	0,68	0,91	0,63–1,31

Примечание. СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность; МФА – мультифокальный атеросклероз; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Note. СН – heart failure; ФК – functional class; ПИКС – postinfarction cardiosclerosis; СД – diabetes mellitus; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease; ХПН – chronic renal failure; МФА – multifocal atherosclerosis; ФВ ЛЖ – ejection fraction left ventricle; ЧКВ – percutaneous coronary intervention; КШ – coronary artery bypass grafting; ОНМК – acute cerebrovascular accident; ТИА – transient ischemic attack.

Таблица 2

Ангиографические и периоперационные характеристики

Angiographic and perioperative characteristics

Показатель	Группа 1 (поражение ≥ 5 см)	Группа 2 (поражение < 5 см)	p	ОШ	95% ДИ
	n = 148	n = 632			
% стеноза ВСА	81,3 $\pm$ 5,1	82,6 $\pm$ 6,3	0,24	–	–
Нестабильная АСБ, n (%)	34 (22,9)	148 (23,4)	0,99	0,97	0,63–1,49
Длина АСБ, М $\pm$ m	7,1 $\pm$ 1,2	3,3 $\pm$ 1,1	0,001	–	–
SYNTAX score с учетом реваскуляризации миокарда в анамнезе, М $\pm$ m	15,1 $\pm$ 3,5	16,2 $\pm$ 3,2	0,38	–	–
Время пережатия ВСА, мин	51,5 $\pm$ 6,6	27,0 $\pm$ 2,7	0,03	–	–
Установка ВШ	23 (15,5)	57 (9,0)	0,02	1,85	1,10–3,12

Примечание. ВСА – внутренняя сонная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ВШ – временный шунт.

Note. ВСА – internal carotid artery; АСБ – atherosclerotic plaque; ВШ – temporary shunt.

точного сплетения для выделения ВСА. У больного имела дисфагия с контралатеральной стороны, как исход ишемического инсульта. Вмешательство с ипсилатеральной стороны привело к тотальной дисфагии. В послеоперационном периоде на фоне невозможности проглатывать пищу больному наложена гастростома. Тем не менее на 9-е сутки пациент попытался самостоятельно проглотить кашу, что привело к обструкции дыхательных путей и длительной асфиксии с остановкой сердечной деятельности.

Причиной летальных исходов во 2-й группе стали: у 1 пациента – полушарный ишемический инсульт в результате отслойки интимы дистальнее зоны реконструкции с дальнейшим тромбозом ВСА; у двух других – геморрагическая трансформация.

Все интраоперационные нефатальные ишемические ОНМК (n = 3) – только во 2-й группе у больных, которым был установлен ВШ. Вероятной причиной явилась дистальная эмболия. Причиной ИМ в обеих группах стал тромбоз стента в коронарной артерии, потребовавший проведения повторной незапланированной реваскуляризации с успешным исходом (табл. 3).

В отдаленном периоде наблюдения значимых межгрупповых различий по частоте развития осложнений также не выявлено. Все ОНМК/ТИА были получены на фоне развития гемодинамически значимого рестеноза ВСА через $9,5 \pm 3,7$ месяца после КЭЭ. Во всех случаях была выполнена незапланированная реваскуляризация головного мозга в объеме реКЭЭ (группа 1 – 40%, n = 6; группа 2 – 36,7%, n = 25; p = 0,95; ОШ = 1,14; 95% ДИ = 0,36–3,60) или КАС (группа 1 – 60%, n = 9; группа 2 – 63,2%, n = 43; p = 0,95; ОШ = 0,87; 95% ДИ = 0,27–2,74) (табл. 4).

При анализе графиков выживаемости значимых межгрупповых различий по всем видам осложнений также не выявлено (летальный исход: p = 0,56;



Рис. 2. Установленный временный шунт у пациента с протяженным атеросклеротическим поражением

Fig. 2. Installed temporary shunt in a patient with extended atherosclerotic lesion

ИМ: p = 0,73; ОНМК/ТИА: p = 0,89; рестеноз/окклюзия ВСА: p = 0,82; комбинированная конечная точка: p = 0,71). Их нарастание в обеих группах шло равномерно (рис. 3–7). Однако более половины всех рестенозов и окклюзий ВСА было визуализировано в первые полгода после КЭЭ. По результатам гистологического исследования после реализованных реКЭЭ причиной потери просвета сосуда стала гиперплазия неоинтимы (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что имплантация длинной заплаты при протяженном атеросклеротическом поражении не превышает риски развития рестеноза в зоне реконструкции относительно классической КЭЭ с локальной АСБ. Однако следует отметить, что в отдаленном периоде во всей выборке наблюдается рост частоты потери просвета

Таблица 3

Госпитальные результаты In-hospital outcomes

Показатель	Группа 1 (поражение ≥ 5 см) n = 148	Группа 2 (поражение < 5 см) n = 632	p	ОШ	95% ДИ
Смерть, n (%)	1 (0,67)	3 (0,5)	0,74	1,42	0,14–13,6
ИМ (нефатальные), n (%)	1 (0,67)	3 (0,5)	0,74	1,42	0,14–13,6
ОНМК/ТИА (нефатальные), n (%)	0	3 (0,5)	0,91	0,60	0,03–11,8
Кровотечение типа 3b и выше по шкале BARC, n (%)	1 (0,67)	4 (0,63)	0,60	1,06	0,11–9,63
Тромбоз ВСА, n (%)	0	1 (0,15)	0,42	1,41	0,05–35,0
Комбинированная конечная точка, n (%)	2 (1,35)	9 (1,4)	0,74	0,94	0,20–4,43

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ВСА – внутренняя сонная артерия.

Note. ИМ – myocardial infarction; stroke – acute cerebrovascular accident; ТИА – transient ischemic attack; ВСА – internal carotid artery.

сосуда, достигающий 13,2% (n = 103). И именно это условие стало решающим в формировании вторичных ишемических событий в головном мозге, в ряде случаев закончившихся летальным исходом. Такая тенденция широко известна и уже неоднократно обсуждалась в крупных исследованиях и метаанализах [12–16]. Наиболее вероятной причиной, по мнению ряда авторов, является искажение физических характеристик потока крови с образованием зон за-

стоя и турбулентности, что провоцирует усиленную гиперплазию неоинтимы уже через полгода после КЭЭ (рис. 6) [17–19].

Также необходимо учитывать и технические ошибки/погрешности первичного вмешательства. Кровотечение из зоны анастомоза после пуска кровотока нередко требует наложения дополнительных одиночных швов, которые могут «заузить» просвет артерии [17, 18]. Однако, по мнению других авторов,

Таблица 4

Осложнения отдаленного периода наблюдения
Long-term follow-up complications

Показатель	Группа 1 (поражение ≥ 5 см)	Группа 2 (поражение < 5 см)	p	ОШ	95% ДИ
	n = 148	n = 632			
Смерть, n (%)	3 (2,0)	13 (2,1)	0,76	0,98	0,27–3,50
ИМ (нефатальные), n (%)	4 (2,7)	15 (2,4)	0,95	1,14	0,37–3,49
ОНМК/ТИА (нефатальные), n (%)	8 (5,4)	33 (5,2)	0,90	1,03	0,46–2,29
Рестеноз ВСА $> 60\%$, n (%)	15 (10,1)	68 (10,7)	0,94	0,93	0,51–1,68
Повторная незапланированная реваскуляризация головного мозга (реКЭЭ, КАС), n (%)	15 (10,1)	68 (10,7)	0,94	0,93	0,51–1,68
Окклюзия ВСА, n (%)	4 (2,7)	16 (2,5)	0,86	1,06	0,35–3,24
Окклюзий и рестенозов всего, n (%)	19 (12,8)	84 (13,3)	0,99	0,96	0,56–1,63
Комбинированная конечная точка, n (%)	15 (10,1)	61 (9,6)	0,98	1,05	0,58–1,91

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ВСА – внутренняя сонная артерия; реКЭЭ – рекаротидная эндартерэктомия; КАС – каротидная ангиопластика со стентированием.

Note. ИМ – myocardial infarction; ОНМК – acute cerebrovascular accident; ТИА – transient ischemic attack; ВСА – internal carotid artery; реКЭЭ – repeated carotid endarterectomy; КАС – carotid angioplasty and stenting.

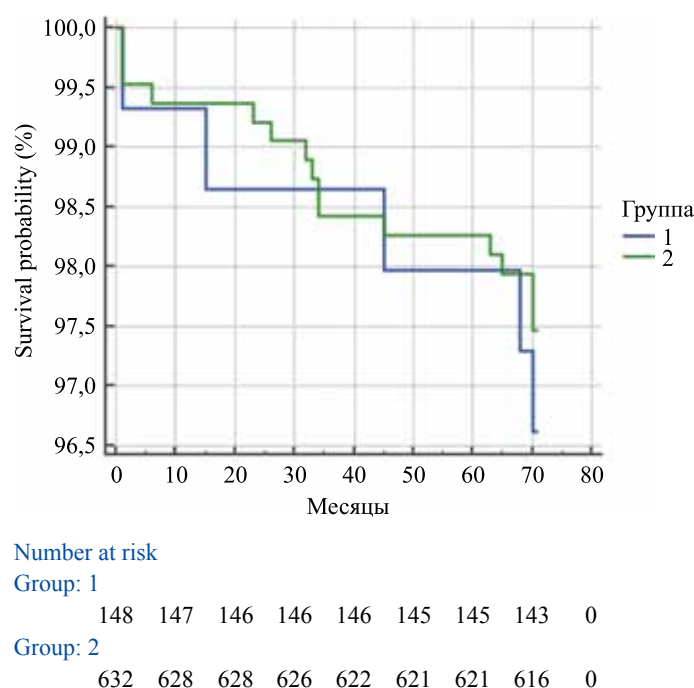


Рис. 3. Выживаемость, свободная от летального исхода

Fig. 3. Death-free survival

еще одной причиной развития рестеноза является имплантация слишком широкой заплаты, что приведет к увеличению объема каротидной луковицы [20]. Из законов физики известно, что в ситуации, когда размер приносящего сосуда больше суммарного размера выносящих сосудов, увеличивается гидродинамическое сопротивление, формируются условия для

застоя крови и тромбоза [20]. Такие обстоятельства, бесспорно, приведут к развитию рестеноза и даже окклюзии [20]. Выходом из ситуации может стать применение методов компьютерного моделирования [17–19]. Так, в будущем для выбора персонифицированной техники реконструкции, сопряженной с низкими рисками потери просвета артерии, доопе-

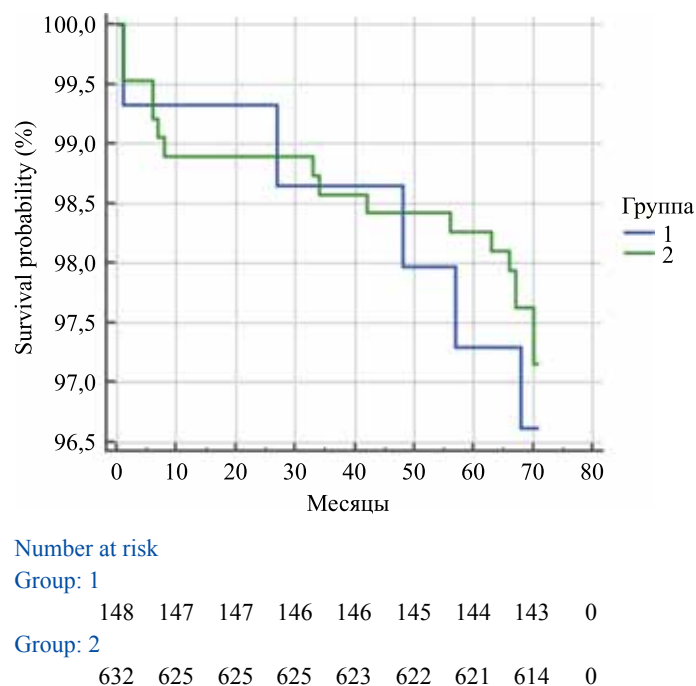


Рис. 4. Выживаемость, свободная от инфаркта миокарда

Fig. 4. Myocardial infarction-free survival

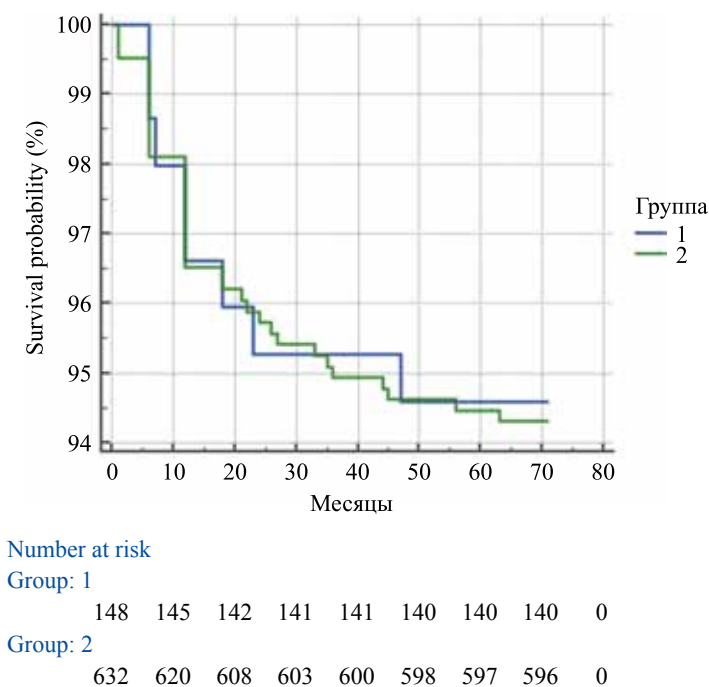


Рис. 5. Выживаемость, свободная от ишемического инсульта

Fig. 5. Ischemic stroke-free survival

рационально для каждого конкретного пациента будет строиться компьютерная модель его каротидной бифуркации [17–19]. Далее благодаря проецированию различных методов КЭЭ, а также виртуальной имплантации заплат разной ширины можно будет определить вид реконструкции, который приведет к минимальным изменениям физических показателей

гемодинамики и станет наиболее предпочтительным для данного больного [17–19]. На сегодня же выбор вида операции осуществляется лишь на основе предпочтений хирурга, что не соответствует принципам персонифицированной медицины [1]. Такие действия можно охарактеризовать как «наугад», ведь оператор не знает, какие физические изменения последуют

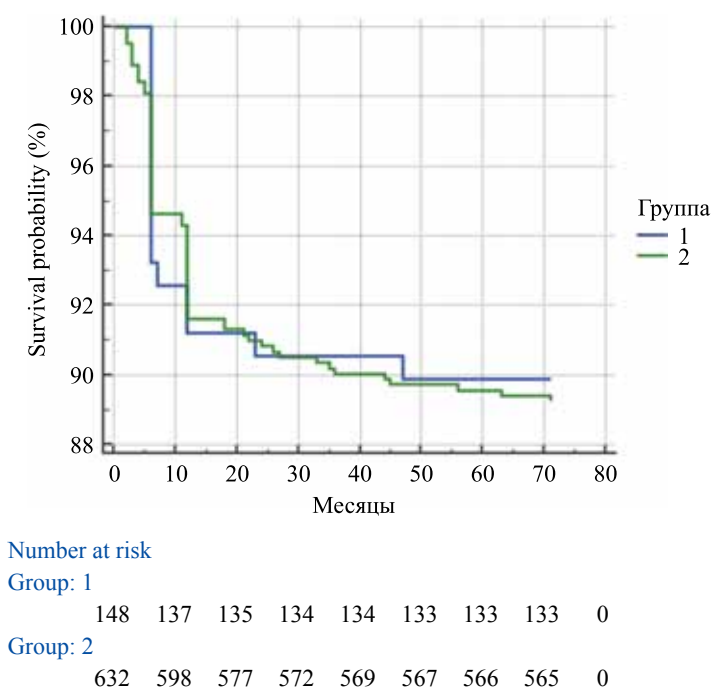


Рис. 6. Выживаемость, свободная от рестеноза/окклюзии ВСА

Fig. 6. ICA restenosis/occlusion-free survival

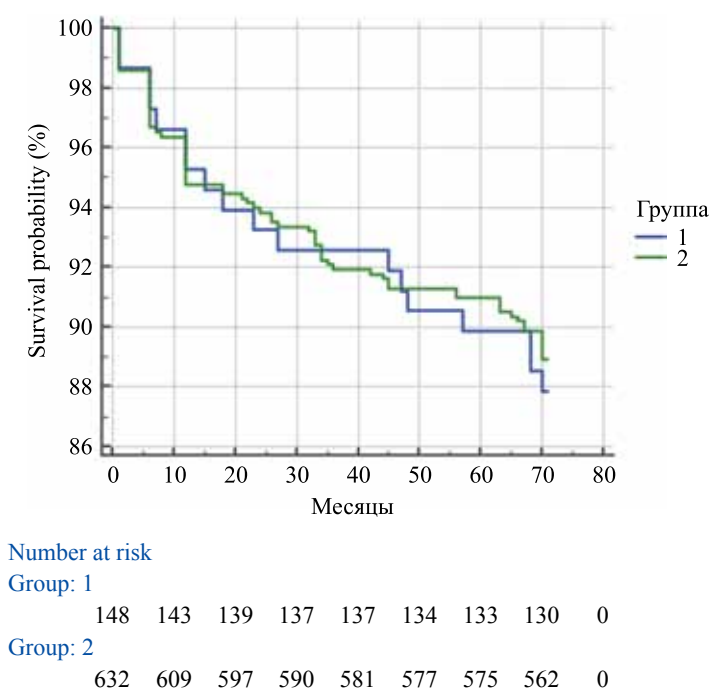


Рис. 7. Выживаемость, свободная от комбинированной конечной точки

Fig. 7. Combined endpoint-free survival

после применения этого вида реконструкции. Внешне пластика будет выглядеть идеально, при этом на гидродинамическом уровне возможны резкие сдвиги гомеостаза потоков в пользу турбулентного характера [17, 18]. Поэтому консервативная «замкнутость» хирурга на наиболее распространенных видах КЭЭ должна искореняться в современной медицине. Сосудистый хирург должен обладать всем арсеналом имеющихся видов вмешательства для прецизионного выбора наиболее оптимального. В условиях возможностей компьютерной ассистенции такой подход приведет к снижению частоты развития потери просвета сосуда с повышением качества жизни каждого конкретного пациента [17, 18]. Помимо этого, известно, что во все времена существовал человеческий фактор и внешние субъективные процессы, начиная от неприятностей в семье, заканчивая гормональным фоном, которые могут оказать воздействие на психику даже самого опытного профессионала, ведь хирург не робот. Таким образом, в условиях настоящего технического оснащения, до тех пор пока компьютерное моделирование не станет рутинным методом, применяемым в сосудистой хирургии персонифицированно, выбор стратегии реваскуляризации должен осуществляться не на основе предпочтений оперирующего хирурга, как это описывают рекомендации, а только мультидисциплинарным консилиумом.

Генетики же, в свою очередь, добавляют наследственный компонент предрасположенности к рестенозу [21, 22]. Ведь гемодинамика в зоне реконструкции изменяется у всех, а потеря просвета сосуда диагностируется фактически только у каждого десятого (табл. 4). По мнению ученых, наличие некоторых генов и в будущем их прецизионное выключение позволит избежать активации условий потери просвета сосуда, что приведет к оптимизации отдаленных результатов классической КЭЭ [21, 22]. Однако сегодня таких инструментов влияния пока не существует.

Обобщая результаты нашей работы, следует еще раз подчеркнуть, что длина поражения не влияет на частоту развития госпитальных и отдаленных осложнений. Однако протяженная пластика объективно требует большего времени пережатия артерий. Длительная ишемия головного мозга может привести к формированию интраоперационного инсульта, что должно снижать интерес к имплантации длинной заплаты. Действующие рекомендации не сообщают о максимальном безопасном времени пережатия ВСА. Исследований по изучению этого показателя также не проводилось. Выходом из ситуации может стать применение церебральной оксиметрии на всем протяжении КЭЭ. Но не все медицинские учреждения имеют необходимое оборудование, ограничиваясь, как и мы, измерением ретроградного давления или пробой Матаса [23–26]. К тому же, по мнению ряда

авторов, и измерение ретроградного давления во ВСА, и церебральная оксиметрия не позволяют с высокой точностью определить толерантность головного мозга к ишемии. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что в условиях применения данных методов, при наличии оптимальных показателей все равно фиксировались интраоперационные ОНМК [27–31]. Учитывая эти данные, в своей практике, если пережатие ВСА длилось более 50 минут, мы прерывали выполнение анастомоза для установки ВШ. В рамках нашего исследования этот шаг не сопровождался развитием ишемического инсульта, что подчеркнуло эффективность и безопасность этой процедуры. Однако все же при наличии навыков реализации других видов реконструкции, требующих меньшего времени пережатия ВСА (протезирование ВСА, формирование новой бифуркации, аутоартериальная реконструкция, аутотрансплантация ВСА), следует отказаться от реализации классической КЭЭ [6, 7, 10]. Ведь сама установка ВШ сопровождается высокой вероятностью диссекции артерии, дистальной эмболии, ишемического ОНМК и «немых» инсультов [31–35]. Таким образом более оправданно избегать указанных рисков, рассматривая возможные аналоги вмешательства, сопровождающиеся меньшей вероятностью развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация длинной заплаты (≥ 5 см) не характеризуется повышением частоты развития рестенозов и всех неблагоприятных кардиоваскулярных событий на госпитальном и отдаленном этапах наблюдения. Для профилактики развития интраоперационных ОНМК в результате длительного пережатия ВСА необходимо применение ВШ. При наличии навыков выполнения других видов КЭЭ, сопряженных с меньшими рисками развития осложнений и рестенозов в отдаленном периоде наблюдения, более оправданно отказаться от реализации классической КЭЭ в их пользу при протяженном атеросклеротическом поражении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; (19) 2: 4–68. National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. *Angiology and vascular surgery*. 2013; (19) 2: 4–68.
2. Покровский АВ, Белоярцев ДФ. Значение каротидной эндартэктомии в предупреждении ишемических

- повреждений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (9-2): 4–14. Pokrovsky AV, Beloyartsev DF. The value of carotid endarterectomy in the prevention of ischemic brain damage. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2015; 115 (9-2): 4–14. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/jnevro2015115924-14.
3. Казанцев АН, Черных КП, Лидер РЮ, Заркуа НЭ, Кубачев КГ, Багдавадзе ГШ и др. Гломус-сберегающая каротидная эндалтерэктомия по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и среднеотдаленные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24 (3): 70–79. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, Zarkua NE, Kubachev KG, Bagdavadze GSh et al. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to A.N. Kazantsev. Hospital and mid-term results. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020; 24 (3): 70–79. [In Russ, English abstract]. doi: 10.21688/1681-3472-2020-3-70-79.
 4. Виноградов РА, Закеряев АБ. Особенности хирургии внутренних сонных артерий при сочетании критического стеноза и патологической извитости. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2018; 19 (3): 305–312. Vinogradov RA, Zakeryaev AB. Features of surgery of the internal carotid arteries with a combination of critical stenosis and pathological tortuosity. *Bulletin of the A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2018; 19 (3): 305–312. [In Russ, English abstract]. doi: 10.24022/1810-0694-2018-19-3-305-312.
 5. Казанцев АН, Тарасов РС, Бурков НН, Шабаев АР, Лидер РЮ, Миронов АВ. Каротидная эндалтерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018; 24 (3): 101–108. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Shabaev AR, Leader RYu, Mironov AV. Carotid endarterectomy: three-year follow-up in a single-center registry. *Angiology and vascular surgery*. 2018; 24 (3): 101–108. [In Russ, English abstract].
 6. Покровский АВ, Зотилов АЕ, Адырхаев ЗА, Тимина ИЕ, Кожанова АВ, Краснощекова ЛС и др. Формирование «новой бифуркации» у больных с пролонгированным атеросклеротическим поражением ВСА. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 141–146. Pokrovsky AV, Zotikov AE, Adyrkhaev ZA, Timina IE, Kozhanova AV, Krasnoshchekova LS et al. The formation of a «new bifurcation» in patients with prolonged atherosclerotic lesion of the ICA. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 141–146. [In Russ, English abstract]. doi: 10.21518/2307-1109-2018-2-141-146.
 7. Россейкин ЕВ, Воеводин АБ, Базылев ВВ. Аутоотрансплантация внутренней сонной артерии: новый взгляд на технику эверсионной каротидной эндалтерэктомии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015; 16 (S6): 98. Rosseykin EV, Voevodin AB, Bazylev VV. Autotransplantation of the internal carotid artery: a new look at the technique of eversion carotid endarterectomy. *Bulletin NTSSSH them. A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2015; 16 (S6): 98. [In Russ, English abstract].
 8. Казанцев АН, Черных КП, Заркуа НЭ, Лидер РЮ, Кубачев КГ, Багдавадзе ГШ и др. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндалтерэктомии по А.Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (8): 10–17. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Leader RYu, Kubachev KG, Bagdavadze GSh et al. A new method of glomus-sparing carotid endarterectomy according to A.N. Kazantsev: cutting off the internal carotid artery at the site from the external and common carotid artery. *Russian journal of cardiology*. 2020; 25 (8): 10–17. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3851.
 9. Покровский АВ, Белоярцев ДФ, Федоров ЕЕ. Отдаленные результаты протезирования внутренней сонной артерии при атеросклеротическом поражении. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2009; 15 (4): 87–97. Pokrovsky AV, Beloyartsev DF, Fedorov EE. Long-term results of internal carotid artery replacement in atherosclerotic lesions. *Angiology and Vascular Surgery*. 2009; 15 (4): 87–97. [In Russ, English abstract].
 10. Казанцев АН, Черных КП, Заркуа НЭ, Лидер РЮ, Кубачев КГ, Багдавадзе ГШ и др. Каротидная эндалтерэктомия при протяженном поражении: формирование новой бифуркации по А.В. Покровскому или аутоартериальная реконструкция по А.А. Карпенко? *Исследования и практика в медицине*. 2020; 7 (3): 33–42. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Leader RYu, Kubachev KG, Bagdavadze GSh et al. Carotid endarterectomy in extended lesions: the formation of a new bifurcation according to A.V. Pokrovsky or autoarterial reconstruction according to A.A. Karpenko? *Research and practice in medicine*. 2020; 7 (3): 33–42. doi: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-3.
 11. Казанцев АН, Богомолова АВ, Бурков НН, Баяндин МС, Грищенко ЕВ, Гусельникова ЮИ и др. Морфология рестеноза после классической каротидной эндалтерэктомии с применением заплатки из диэпоксипроцессированного ксеноперикарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020; 13 (1): 68–71. Kazantsev AN, Bogomolova AV, Burkov NN, Bayandin MS, Grishchenko EV, Guselnikova YuI et al. Morphology of restenosis after classical carotid endarterectomy with diepoxy-treated xenopericardium patch. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020; 13 (1): 68–71. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/kardio20201301168.
 12. Гавриленко АВ, Кузлин АВ, Фомина ВВ. Классическая и эверсионная каротидная эндалтерэктомия у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; 2: 87–92. Gavrilenko AV, Kuklin AV, Fomina VV. Classical and eversional carotid endarterectomy in patients with stenosis of the internal carotid artery. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2018; 2: 87–92. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/hirurgia2018287-92.
 13. Казанцев АН, Черных КП, Лидер РЮ, Багдавадзе ГШ, Андрейчук КА, Калинин ЕЮ и др. Сравнительные результаты классической и эверсионной

- каротидной эндактерэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020; 13 (6): 550–555. Kazantsev AN, Chernykh KP, Lider RYu, Bagdavadze GSh, Andreychuk KA, Kalinin EYu et al. Comparative results of classical and eversional carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020; 13 (6): 550–555. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/kardio202013061550.
14. Chen GZ, Wu YZ, Diao PY, Ma L, Yan S, Chen XY et al. Comparison of Eversion Carotid Endarterectomy and Patch Carotid Endarterectomy: A Retrospective Study of 6 Years of Experience. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 5820–5825. doi: 10.12659/MSM.907762.
 15. Paraskevas KI, Robertson V, Saratzis AN, Naylor AR. Editor's Choice – An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes Following Eversion vs. Conventional Carotid Endarterectomy in Randomised Controlled Trials and Observational Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018; 55 (4): 465–473. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.12.025.
 16. Han Y, Zhang J, Wu X, Jiang H, Gang Q, Shen S et al. A comparative study on medium-long term results of conventional and eversion endarterectomy in management of carotid artery stenosis: a meta-analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014; 94 (7): 510–516.
 17. Казанцев АН, Бурков НН, Борисов ВГ, Захаров ЮН, Сергеева ТЮ, Шаббаев АР и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндактерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25 (3): 107–112. Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, Zakharov YuN, Sergeeva TYu, Shabaev AR et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in the bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019; 25 (3): 107–112. [In Russ, English abstract]. doi: 10.33529/ANGIO2019311.
 18. Казанцев АН, Бурков НН, Захаров ЮН, Борисов ВГ, Лидер РЮ, Баяндин МС, Ануфриев АИ. Персонализированная реваскуляризация головного мозга: метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения каротидной эндактерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; (6): 71–75. Kazantsev AN, Burkov NN, Zakharov YuN, Borisov VG, Lider RYu, Bayandin MS, Anufriev AI. Personalized brain revascularization: a method of computer modeling of the reconstruction area for carotid endarterectomy. *Surgery*. 2020; (6): 71–75. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/hirurgia202006171.
 19. Казанцев АН, Черных КП, Заркуа НЭ, Лидер РЮ, Кубачев КГ, Багдавадзе ГШ и др. «Чик-чирик» каротидная эндактерэктомия. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2020; 21 (4): 414–428. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, Lider RYu, Kubachev KG, Bagdavadze GSh et al. «Chik-chirik» carotid endarterectomy. *Bulletin of the A.N. Bakuleva RAMS*. 2020; 21 (4): 414–428. [In Russ, English abstract]. doi: 10.24022/1810-0694-2020-21-4-414-428.
 20. Тарасов РС, Казанцев АН, Ануфриев АИ, Бурков НН, Шаббаев АР, Бухтоярова ВИ, Грачев КИ. Хирургические факторы рестеноза внутренней сонной артерии после каротидной эндактерэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 11 (4): 47–53. Tarasov RS, Kazantsev AN, Anufriev AI, Burkov NN, Shabaev AR, Bukhtoyarova VI, Grachev KI. Surgical factors of restenosis of the internal carotid artery after carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018; 11 (4): 47–53. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/kardio201811447.
 21. Nazarenko MS, Sleptsov AA, Lebedev IN, Markov AV, Golubenko MV, Koroleva IA et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Scientific Reports*. 2017; 7: 41268. doi: 10.1038/srep41268.
 22. Назаренко МС, Марков АВ, Королева ЮА, Слепцов АА, Казанцев АН, Барбараш ОЛ, Пузырев ВП. Идентификация дифференциально метилированных генов, потенциально связанных с атеросклерозом у человека. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 22 (10): 42–48. Nazarenko MS, Markov AV, Koroleva YuA, Sleptsov AA, Kazantsev AN, Barbarash OL, Puzyrev VP. Identification of differentially methylated genes potentially associated with atherosclerosis in humans. *Russian journal of cardiology*. 2017; 22 (10): 42–48. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-42-48.
 23. Покровский АВ, Белоярцев ДФ, Колосов РВ. Что влияет на стандарты «качества» выполнения каротидной эндактерэктомии? *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003; 9 (3): 80–89. Pokrovsky AV, Beloyartsev DF, Kolosov RV. What influences the «quality» standards for performing carotid endarterectomy? *Angiology and Vascular Surgery*. 2003; 9 (3): 80–89. [In Russ, English abstract].
 24. Виноградов РА, Пыхтеев ВС, Лашевич КА. Отдаленные результаты открытого хирургического и эндоваскулярного лечения стенозов внутренних сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23 (4): 164–170. Vinogradov RA, Pykhiteev VS, Lashевич KA. Long-term results of open surgical and endovascular treatment of stenosis of the internal carotid arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017; 23 (4): 164–170. [In Russ, English abstract].
 25. Казанцев АН, Тарасов РС, Бурков НН, Волков АН, Грачев КИ, Яхнис ЕЯ и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндактерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25 (1): 101–107. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Volkov AN, Grachev KI, Yakhnis EYa et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and phased modes. *Angiology and vascular surgery*. 2019 25 (1): 101–107. [In Russ, English abstract]. doi: 10.33529/angio2019114.
 26. Лысенко АВ, Аксельрод БА, Гришин АВ, Федулова СВ, Белов ЮВ. Выбор тактики оперативного вмешательства у пациентов с билатеральным поражением сонных артерий и множественным поражением коронарного русла. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 11 (6): 71–74. Lysenko AV, Axelrod BA, Grishin AV, Fedulova SV, Belov YV. Выбор тактики оперативного вмешательства у пациентов с билатеральным поражением сонных артерий и множественным поражением коронарного русла. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 11 (6): 71–74. Lysenko AV, Axelrod BA,

- Grishin AV, Fedulova SV, Belov YuV. Choice of tactics for surgical intervention in patients with bilateral lesion of the carotid arteries and multiple lesions of the coronary bed. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2018; 11 (6): 71–74. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/kardio20181106171.
27. Balaji A, Rajagopal N, Yamada Y, Teranishi T, Kawase T, Kato Y. Carotid Endarterectomy: The Need for In vivo Optical Spectroscopy in the Decision-Making on Intraoperative Shunt Usage – A Technical Note. *Asian J Neurosurg*. 2019; 14 (1): 206–210. doi: 10.4103/ajns.AJNS_223_18.
28. Makovec M, Kerin K, Skitek M, Jerin A, Klokočovník T. Association of biomarker S100B and cerebral oximetry with neurological changes during carotid endarterectomy performed in awake patients. *Vasa*. 2020; 49 (4): 285–293. doi: 10.1024/0301-1526/a000861.
29. Игнатьев ИМ, Бредихин РА, Фалина ТГ, Виноградова ВВ, Хисматуллина ЛИ. Мониторинг мозговой гемодинамики при операциях на брахиоцефальных артериях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010; 16 (3): 107–112. Ignatiev IM, Bredikhin RA, Falina TG, Vinogradova VV, Khismatullina LI. Monitoring of cerebral hemodynamics during operations on the brachiocephalic arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2010; 16 (3): 107–112. [In Russ, English abstract].
30. Гавриленко АВ, Ку克林 АВ, Скрылев СИ, Агафонов ИИ. Показания для использования внутрипросветного временного шунта при операциях на сонных артериях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007; 13 (4): 105–112. Gavrilenko AV, Kuklin AV, Skrylev SI, Agafonov IN. Indications for the use of an intraluminal temporary shunt in operations on the carotid arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2007; 13 (4): 105–112. [In Russ, English abstract].
31. Михайлов ИВ, Гусинский АВ, Шломин ВВ, Орлова ОВ, Рахматиллаев ТБ, Мохан П. Эффективность классической каротидной эндартерэктомии с использованием временного шунта. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2015; 174 (6): 13–16. Mikhailov IV, Gusinsky AV, Shlomin VV, Orlova OV, Rakhmatillaev TB, Mohan P. Efficiency of classical carotid endarterectomy using a temporary shunt. *Bulletin of surgery I.I. Grekov*. 2015; 174 (6): 13–16. [In Russ, English abstract].
32. Жолковский АВ, Ермоленко ВВ, Абузаб БС, Жукова НП, Колбов ЕС, Дуданов ИП. Внутрипросветное шунтирование при каротидной эндартерэктомии. *Медицинский академический журнал*. 2011; 11 (3): 100–104. Zholkovsky AV, Ermolenko VV, Abuazab BS, Zhukova NP, Kolbov EC, Dudanov IP. Intraluminal shunting for carotid endarterectomy. *Medical academic journal*. 2011; 11 (3): 100–104. [In Russ, English abstract].
33. Виноградов РА, Пыхтеев ВС, Мартиросова КИ, Лашевич КА. Прогнозирование периоперационных осложнений при каротидной эндартерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; 1: 82–85. Vinogradov RA, Pykhteev VS, Martirosova KI, Lashevich KA. Prediction of perioperative complications in carotid endarterectomy. *Surgery*. 2018; 1: 82–85. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17116/hirurgia2018182-85.
34. Виноградов РА, Косенков АН, Винокуров ИА, Зяблова ЕИ, Сидоренко В.В. «Немые» ишемические очаги в головном мозге после реваскуляризации брахиоцефальных артерий. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017; 12 (2): 52–54. Vinogradov RA, Kosenkov AN, Vinokurov IA, Zyablova EI, Sidorenko VV. «Dumb» ischemic foci in the brain after revascularization of the brachiocephalic arteries. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov*. 2017; 12 (2): 52–54. (In Russ.).
35. Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New foci of ischemic injury after carotid artery stenting and carotid endarterectomy. Systematic review. *Journal of the National Stroke Association/Stroke/Russian edition*. 2008; 4: 74–83.

Статья поступила в редакцию 28.12.2020 г.
The article was submitted to the journal on 28.12.2020

КОНТАМИНАЦИЯ ШТАММАМИ *LEGIONELLA PNEUMOPHILA* СИСТЕМ ВОДОСНАБЖЕНИЯ В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ СТАЦИОНАРАХ

И.С. Тартаковский¹, О.А. Груздева^{2, 3}, С.О. Шарапченко⁴, Н.И. Габриэлян⁴

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальной проблемой современной хирургии продолжает оставаться риск развития тяжелых инфекционных осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи. Опасным возбудителем внутрибольничных пневмоний является *Legionella pneumophila*, характеризующаяся широким распространением в системах водоснабжения и высокой активностью к пленкообразованию. В группе особого риска находятся пациенты, нуждающиеся в иммуносупрессии, в том числе реципиенты трансплантированных органов. Профилактика внутрибольничного легионеллеза у пациентов из группы риска имеет существенное значение в связи с тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. **Цель** – обобщить практический опыт выявления контаминации систем водоснабжения в многопрофильных стационарах г. Москвы штаммами *Legionella pneumophila*. **Материалы и методы.** Выделение штаммов *Legionella pneumophila* из воды и биопленок систем водоснабжения в многопрофильных стационарах г. Москвы и серотипирование данного возбудителя с использованием бактериологического, молекулярно-генетического и иммуноферментного методов. **Результаты.** Содержание *Legionella pneumophila* в воде достигало высоких значений. Особенности контаминации *Legionella pneumophila* систем горячего водоснабжения было формирование устойчивых биопленок, в составе которых выявлены и другие возбудители госпитальных инфекций. Доля *Legionella pneumophila* «SG 1», вызывающего до 80% случаев легионеллеза в мире, составила в воде обследованных больниц 13%. Наиболее эффективными с позиции профилактики легионеллеза являются меры по обеспечению биологической безопасности воды. **Заключение.** Исследование показало, что существуют потенциальные риски заболевания в хирургических отделениях стационаров, осуществляющих медицинскую помощь, в том числе иммунокомпрометированным пациентам. В связи с наличием потенциальных рисков профилактика легионеллеза, связанного с оказанием медицинской помощи, является необходимым компонентом обеспечения безопасности лечебного процесса для пациентов с иммуносупрессией.

Ключевые слова: *Legionella pneumophila*, легионеллез, биопленка, биологическая безопасность воды.

Для корреспонденции: Габриэлян Нина Индзаровна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (905) 700-15-39. E-mail: labgso@mail.ru

Corresponding author: Nina Gabrielyan. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (905) 700-15-39. E-mail: labgso@mail.ru

THE CONTAMINATION OF HOSPITAL WATER SUPPLY SYSTEMS BY *LEGIONELLA PNEUMOPHILA*

I.S. Tartakovsky¹, O.A. Gruzdeva^{2, 3}, S.O. Sharapchenko⁴, N.I. Gabrielyan⁴

¹ Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Center for Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russian Federation

⁴ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

The risk of severe infectious complications associated with provision of medical care continues to be a pressing issue in modern surgery. *Legionella pneumophila*, characterized by its wide distribution in water supply systems and is highly active in film formation, represents a dangerous/important cause of hospital-acquired pneumonia. Patients requiring immunosuppression, including organ transplant recipients, are in the special risk group. Prevention of hospital-acquired legionellosis in patients at risk is essential due to severe clinical manifestations and high mortality. **Objective:** to summarize the practical experience in detecting contamination of water supply systems by *Legionella pneumophila* strains in multidisciplinary hospitals in Moscow. **Materials and methods.** Isolation of *Legionella pneumophila* strains from water and biofilms of water supply systems in multidisciplinary hospitals in Moscow and serotyping of this pathogen using bacteriological, molecular genetic and enzyme immunoassay methods. **Results.** *Legionella pneumophila* content in water reached high levels. The peculiarities of *Legionella pneumophila* contamination of hot water supply systems included formation of stable biofilms, in which other hospital-acquired pathogens were also identified. The share of *Legionella pneumophila* «SG 1», which causes up to 80% legionellosis cases in the world, was 13% in the water of the hospitals surveyed. The most effective measures for prevention of legionellosis are actions aimed at ensuring water biosecurity. **Conclusion.** There are potential risks of disease in the surgical wards of hospitals providing medical care, including in immunocompromised patients. Due to potential risks, prevention of hospital-acquired legionellosis is a necessary component of ensuring the safety of treatment for immunosuppressed patients.

Keywords: *Legionella pneumophila*, legionellosis, biofilm, water biosecurity.

Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), рассматривается в качестве неотъемлемого компонента обеспечения безопасности пациентов в течение госпитального периода. Однако если патогены группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*), как наиболее агрессивные возбудители тяжелых инфекционных осложнений, известны достаточно хорошо, то знания клиницистов о *Legionella pneumophila* и вызываемом этим патогеном легионеллезе как госпитальной инфекции недостаточны.

В настоящее время уровень заболеваемости легионеллезом составляет 1,1 случая на 100 тысяч населения стран Евросоюза и 1,62 случая на 100 тысяч населения в США [1]. К группе риска относятся: пациенты старше 25 лет в стационарах, где активно применяется иммуносупрессивная терапия (отделения трансплантологии, онкологии, реанимации, ожоговые, хирургические и др.); больные диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, дыхательной недостаточностью; пациенты, лечение которых сопровождается интубацией и вентиляцией легких; летальность в данной группе пациентов может достигать 40–60% [2, 3].

Высокие адаптивные способности легионеллы позволяют ей колонизировать искусственные водные системы, а резервуаром накопления возбудителя для случаев нозокомиального легионеллеза выступают системы водоснабжения и медицинское оборудование. В отличие от планктонных форм микроорганизмы, входящие в состав биопленок, более устойчивы к воздействию антибиотиков и дезинфицирующих средств [4].

Легионеллезная инфекция характеризуется развитием у пациентов полиорганной патологии, высокой летальностью и отсутствием специфической клинической симптоматики, позволяющей дифференцировать ее от тяжелых пневмоний, вызванных другими этиологическими агентами [5].

Вероятность возникновения случаев легионеллеза зависит от уровня контаминации возбудителем воды, эффективности образования аэрозолей, содержащих легионеллу, скорости распространения возбудителя, а также вирулентности штаммов и индивидуальной восприимчивости пациента. При этом инфицирующую дозу бактерий, необходимую для заражения человека, назвать нельзя, так как она также определяется соотношением и взаимодействием перечисленных факторов и может существенно варьировать при конкретных условиях [6].

Для всех систем водоснабжения характерны процессы биообрастания, или образования биопленок на внутренних поверхностях трубопроводов, что приводит к вторичному микробному загрязнению воды. В закрытых водных системах биопленки образуются на внутренней поверхности труб, в головках душа, водопроводных кранах, различных водяных фильтрах. Наиболее интенсивная колонизация легионеллой показана для резиновых и пластиковых поверхностей, однако коррозия металлов, весьма распространенная при эксплуатации систем горячего водоснабжения с металлическими трубами, также способствует размножению микроорганизма до концентраций, не свойственных природным экологическим нишам и опасных для человека [7].

Цель работы – обобщить практический опыт выявления контаминации систем водоснабжения в многопрофильных стационарах г. Москвы штаммами *Legionella pneumophila*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили результаты бактериологического обследования систем горячего водоснабжения 7 крупных многопрофильных стационаров г. Москвы; образцы для исследований отбирались в операционных блоках, отделениях трансплантации органов, гематологических, ожоговых и реанимационных отделениях (далее – отделения риска).

Примененный алгоритм эпидемиологической оценки состояния систем водоснабжения включал 3 этапа:

- 1) проведение предварительной оценки эпидемиологической опасности объекта. (скрининговое исследование воды методом полимеразной цепной реакции в реальном времени);
- 2) оценка наличия контаминации бактериологическим методом, определяющим точную концентрацию возбудителя;
- 3) оценка эпидемиологической опасности на основании серотипирования выделенных штаммов *Legionella pneumophila*.

При отборе проб не проводились предварительная дезинфекция крана и слив воды, что не противоречит требованиям Национального стандарта Российской Федерации «Вода питьевая. Отбор проб на станциях водоподготовки и в трубопроводных распределительных системах». ГОСТ Р 56237-2014.

Пробы воды, биопленок, смывов из систем горячего водоснабжения исследовались в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.2217-07 «Выявление бактерий *Legionella pneumophila* в объектах окружающей среды» бактериологическим методом на среде BCYE с использованием наборов для латекс-агглютинации SLIDEX (Biomerieux, Франция), а также ПЦР-РВ с использованием тест-системы для

количественного выявления *Legionella pneumophila* АМПЛИ-ЛЕГ-РВ (ЗАО «Синтол»).

Изучение серотиповой характеристики выделенных штаммов осуществляли с помощью международной панели моноклональных антител иммуноферментным методом. Панель моноклональных антител предоставлена др. Ю. Хельбиг и др. К. Люк (Германский референс-центр по легионеллезу, Институт медицинской микробиологии и гигиены, Технический университет, Дрезден, Германия) [8].

Эффективность метода конечной фильтрации и динамики образования биопленок с участием *Legionella pneumophila* исследовали с использованием антимикробных водных фильтров (PallMedical, Великобритания).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были изучены особенности контаминации *Legionella pneumophila* систем горячего водоснабжения и выявлены факторы, способствующие ей.

Культура *Legionella pneumophila* была выделена в водораспределительных системах всех обследованных стационаров, в 14 из 18 обследованных зданий. Доля образцов, в которых выделена легионелла, составила 41%. Уровень контаминации *Legionella pneumophila* в системе водоснабжения варьировал от $1,2 \times 10^2$ до $6,4 \times 10^5$ КОЕ/л. Концентрация *Legionella pneumophila* превышала уровни риска в половине обследованных подразделений. Системная колонизация легионеллой водораспределительных сетей выявлена в 4 больницах (выделена в двух и более участках системы водоснабжения).

Кроме того, в 9% из числа исследованных проб воды в ассоциации с *Legionella pneumophila* были выделены микроорганизмы, которые также являются возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brevibacterium vesicularis*, *Micrococcus luteus*. Видовое разнообразие выделенной микрофлоры свидетельствует о недостаточной эффективности профилактических мероприятий по обеспечению безопасности воды.

Для определения эпидемиологической опасности потенциально опасных водораспределительных систем изучена серотиповая характеристика выделенных штаммов *Legionella pneumophila*. В исследовании подтверждено серотиповое разнообразие легионеллы, циркулирующей в системах горячего водоснабжения. Выделенные штаммы принадлежали к 12 из 15 серотипов *Legionella pneumophila*. Установлено, что в 87% случаях выявлена контаминация штаммами серотипа «SG 6» (44%, $p < 0,01$), серотипа «SG 5» (26%). Доля штаммов первого серотипа достоверно ниже и составила 13% ($p < 0,01$).

Вследствие значительной контаминации водораспределительных сетей эпидемиологический риск для

пациентов остается существенным, т. к. заболевание может быть вызвано не только серотипом *Legionella pneumophila* «SG 1», но и другими. Легионелла, входящая в состав биопленки, может стать причиной возникновения нозокомиальной легионеллезной пневмонии в результате аспирации воды пациентом, т. к. доза возбудителя, способная вызвать заболевание у лиц со сниженным иммунитетом, значительно ниже, чем для здоровых людей.

Для оценки метода конечной фильтрации были выбраны участки водопроводной системы, в которых выявлен достаточно высокий уровень контаминации *Legionella pneumophila* серотип «SG 1» (более 10^3 КОЕ/л воды).

В настоящем исследовании в качестве референтных были приняты следующие значения содержания возбудителя в воде:

- для отделений больниц, не относящихся к категории риска, концентрация *Legionella pneumophila* в воде 10^3 КОЕ/л;
- для отделений риска отсутствие *Legionella pneumophila* в воде.

Для систем горячего водоснабжения умеренная степень риска возникает при количественном уровне легионеллы в воде 10^3 КОЕ/л, высокая степень риска – при концентрации 10^3 КОЕ/л и выше. Высокая степень риска возникает уже при наличии возбудителя в воде не только *Legionella pneumophila* «SG 1», но и других серотипов и видов легионелл.

Исследование показало возможность достигнуть полной элиминации *Legionella pneumophila* методами дополнительной обработки воды с концентрацией возбудителя $9,9 \times 10^3$ КОЕ/л. В местах забора отсутствовала дополнительная защита воды, сохранился исходный уровень контаминации. После смены фильтра проводились исследования образцов биопленки. Отдельные микроколонию образуются на внешней поверхности фильтра уже на вторые сутки. Через неделю на поверхности фильтра формируется биопленка. В структуре биопленок были выделены различные водные микроорганизмы, в том числе являющиеся возбудителями ИСМП: *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* и др.

Анализ заболеваемости легионеллезом свидетельствует о том, что доля легионеллеза, связанного с медицинской помощью, в разных странах колеблется от 5 до 20% среди всех случаев легионеллезной инфекции. В США случаи легионеллеза, связанного с оказанием медицинской помощи, составляют 23% от общего числа регистрируемой легионеллезной инфекции, а доля летальных исходов варьирует от 9 до 100%; в Италии пневмонии легионеллезной этиологии составляют 7,1% от общего числа регистрируемых нозокомиальных пневмоний (летальность в 2008 г. составила 33,3%); в Нидерландах за десятилетний период наблюдений установлено, что 6%

случаев легионеллеза связаны с передачей в медицинских учреждениях [9, 10].

Проведение мероприятий по обеспечению безопасности воды и предупреждению легионеллеза стало обязательным компонентом профилактики внутрибольничных инфекций в США, странах Европейского сообщества, в Японии и др. Профилактика регламентируется соответствующими документами национального и регионального уровня, направленными на постоянный контроль содержания легионеллы в воде. Об эффективности указанных мероприятий свидетельствует отсутствие в настоящее время крупных вспышек, связанных с этим возбудителем. Однако периодически регистрируются очаги в 10–30 случаев [6].

Несмотря на видовое разнообразие семейства *Legionellaceae*, насчитывающего 50 видов, более 90% случаев заболевания вызывает вид *Legionella pneumophila*. Штаммы, принадлежащие к серотипу «SG 1», вызывают до 80% случаев инфекции у лиц со сниженным иммунным статусом [11].

Внешними факторами риска колонизации водных систем являются: качество воды, не отвечающее установленным требованиям как по микробиологическим, так и по химическим показателям; проблемы в водораспределительной системе (застой и медленный сток); материалы трубопроводов и резервуаров, способствующие росту бактерий и образованию биопленки; недостаточность или неэффективность дезинфекции воды; температура воды в пределах 25–50 °C; наличие биопленки; образование аэрозоля; неудовлетворительная подготовка персонала по вопросам обслуживания водораспределительных систем и профилактики легионеллеза [12].

Опасность представляет контаминация медицинского оборудования и инструментария, связанного с процедурами интубации и вентиляции легких, оперативного вмешательства, парентерального питания пациента [13]. Вдыхание пациентом контаминированного легионеллой водного аэрозоля может произойти, если дыхательные устройства, трубки в системе искусственной вентиляции легких и отделения небулайзера промываются или наполняются водой из крана. Описаны случаи заражения пациентов при проведении стоматологических процедур и вследствие аспирации во время питания через назогастральный зонд, в который вводились смеси для энтерального питания, растворенные водой, инфицированной легионеллой (серотип «SG 6») [14].

У иммунокомпрометированных больных отсрочка с началом терапии значительно ухудшает прогноз. В среднем от начала лечения до ответа на терапию легионеллеза у онкологических больных требуется 8 суток [15]. Таким образом, задержка антибактериальной терапии даже на сутки снижает эффективность лечения, а своевременная диагностика легио-

неллеза обеспечивает адекватную терапию и влияет на величину летальных исходов.

Методы лабораторной диагностики инфекции стандартизованы на базе 3 основных методических подходов: выделение возбудителя из отделяемого нижней части респираторного тракта; выявление 4-кратного и более нарастания титров антител в сыворотке больных; определение растворимого антигена легионеллы в моче больных в острой стадии болезни. Внедрение стандартов диагностики во многих странах значительно повысило качество лабораторной диагностики инфекции, что способствовало увеличению числа выявляемых эпидемических вспышек и спорадических случаев легионеллеза [16].

По данным Г.М. Галстян и соавт., при отрицательном результате исследования мочи на легионеллез у больных с тяжелой формой пневмонии необходимым является исследование бронхоальвеолярного лаважа, позволяющего получить достаточное количество альвеолярных макрофагов, в которых размножаются легионеллы [17, 18].

Дезинфекция потенциально контаминированных водных систем и снижение в них концентрации легионеллы до безопасного уровня является единственным реальным путем профилактики легионеллеза. Выбор метода дезинфекции основывается на анализе чувствительности легионеллы к различным химическим и физическим факторам. Для дезинфекции воды обычно применяются гипохлорит натрия, монохлорамин, соединения хлора и др. [19].

Кроме того, особое внимание уделяется дезинфекции и контролю медицинского оборудования и инструментария в отделениях группы риска, где активно применяется интенсивная иммуносупрессивная терапия. Осуществляется контроль эксплуатации таких медицинских устройств, как небулайзер. Если возбудитель легионеллеза высевается из воды, применяются дополнительные методы дезинфекции системы водоснабжения или устанавливаются антибактериальные фильтры на конечные точки водоразбора в отделении. Вводятся ограничения на посещение душа пациентами на фоне тяжелой иммуносупрессивной терапии; пациентам, которым была проведена пересадка стволовых клеток или солидных органов, предлагается использование стерильной воды для чистки зубов, питья или промывания назогастральных зондов; во избежание образования контаминированного легионеллой аэрозоля запрещается использование воды из крана в палатах пациентов групп риска [20].

Учитывая необходимость обеспечения безопасности воды, принято Постановление Правительства Российской Федерации от 6 января 2015 № 10 «О порядке осуществления производственного контроля качества и безопасности питьевой воды, горячей воды», в соответствии с которым организации, эксплуатирующие системы водоснабжения, обязаны

осуществлять ведомственный контроль утвержденных нормативными документами показателей.

В зависимости от эпидемической ситуации на объекте выделяются три периода эксплуатации искусственных водных систем:

- безопасный период эксплуатации;
- период наличия риска при получении результатов исследований, свидетельствующих об эпидемически значимой концентрации легионеллы в воде;
- опасный период при регистрации случаев заболеваний легионеллезом, связанных с колонизацией водных систем.

В безопасный период (при отсутствии лабораторно подтвержденных случаев легионеллеза) необходимо:

- проведение обучения персонала: инструктаж врачей о более настороженном отношении к вероятным случаям легионеллеза, связанным с оказанием медицинской помощи, а также об использовании достоверных методов диагностики; инструктаж среднего медперсонала, сотрудников технической (инженерной) службы о мерах профилактики внутрибольничного легионеллеза.
- контроль случаев, подозрительных на легионеллез, связанный с оказанием медицинской помощи; лабораторное обследование (анализ на обнаружение антигена в моче, бактериологический анализ бронхоальвеолярного лаважа) пациентов с высоким риском инфицирования при подозрении на легионеллез;
- контроль оснащенности клиничко-диагностической лаборатории необходимыми диагностическими системами;
- контроль эксплуатации и дезинфекции различных медицинских устройств; после очистки и дезинфекции назальных ингаляторов или других устройств, в том числе систем искусственной вентиляции легких, использование стерильной воды для промывки устройства; при отсутствии стерильной воды использование профильтрованной воды; для заполнения резервуара ингалятора использование только стерильной воды.

В период риска к мероприятиям, предусмотренным алгоритмом действий в безопасный период, необходимо: установить в отделениях риска специальные водные фильтры; проводить исследование воды на наличие легионеллы в отделениях риска в течение года (ежемесячно), в других отделениях в течение 3 месяцев.

В опасный период необходимо: регистрировать случаи легионеллеза или подозрения на легионеллез в установленном порядке; исключить использование потенциально колонизированных водных систем пациентами из отделений и групп риска; обсудить результаты расследования очага заболевания на комиссии по профилактике внутрибольничных инфекций; провести ретроспективное эпидемиологическое

расследование с помощью анализа результатов микробиологических, серологических исследований и результатов вскрытия для идентификации возможных предыдущих случаев.

Таким образом, проведение общегигиенических и дезинфекционных мероприятий способно значительно снизить колонизацию систем водоснабжения, а оценка начального уровня контаминации способствует определению наиболее эффективной стратегии профилактических мер. Наиболее эффективными с позиции предупреждения легионеллезной инфекции выступают меры по обеспечению биологической безопасности воды.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33: 1065–1079.
2. Campese C, Decludt B. Notified cases of Legionnaires disease in France. *Eurosurveillance*. 2004; 7: 121–128.
3. Luderowski E, Harris CM, Khaliq W, Kotwal S. Severe Atypical Pneumonia Causing Acute Respiratory Failure. *Am J Med*. 2020; 133 (6): e230–e232. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.034.
4. Olson M, Ceri H, Morck DW et al. Biofilm bacteria: Formation and Comparative Susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res*. 2002; 66: 86–92.
5. McCormick D, Thorn S, Milne D et al. Public Health response to an outbreak of Legionnaires Disease in Edinburgh. United Kingdom. *Eurosurveillance*. 2012; 17 (28): 200–216.
6. Legionella and prevention of Legionellosis / Ed. by J. Bartram. *WHO*. 2007.
7. Colbourne JS, Ashworth J. Rubbers, waters and Legionella. *Lancet*. 1986; 2 (8506): 583.
8. Дронина ЮЕ, Тартаковский ИС, Люк К, Хельбиг Ю, Садретдинова ОВ, Карпова ТИ и др. Моноклональные антитела к липосахариду легионелл и их значение для типирования возбудителя. *Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие*. 2010; 4: 122–125. Dronina YuE, Tartakovskij IS, Lyuk K, Hel'big Yu, Sadretdinova OV, Karpova TI i dr. Monoklonal'nye antitela k liposaharidu legionell i ih znachenie dlya tipirovaniya vzbuditelya. *ZHizn' bez opasnostej. Zdorov'e. Profilaktika. Dolgoletie*. 2010; 4: 122–125.
9. Legionellosis-USA (New Jersey) Nosocomial, fatal. *ProMED-mail, Newsday*. 2008, Oct. 3.
10. Den Boern JW, Euser SM, Brandsema P et al. Results from the National Legionella Outbreak Detection Program, the Netherlands, 2002–2012. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 7: 1167–1173.
11. Чучалин АГ, Синопальников АИ, Тартаковский ИС и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой *Legionella pneumophila* серогруппы 1. Пособие для врачей. *Российское респираторное общество*. М.: МАКМАХ, 2009. Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Tartakovskij IS i dr. Prakticheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu legionelleznoj infekcii, vyzyvajemoj *Legionella pneumophila* serogruppy 1. Posobie dlya vrachej. *Rossijskoe respiratornoe obshchestvo*. М.: МАК-МАН, 2009.
12. Borellia P, Montagna M, Romano-Spica V et al. Legionella infection risk from domestic hot water. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 457–464.
13. Ryder MA. Catheter-related infections: it's all about biofilms. *Topics in advanced practice nursing Journal*. 2005; 5 (3): 1–6.
14. Venezia RA, Agresta MD, Hanley EM et al. Nosocomial legionellosis associated with aspiration of nasogastric feedings diluted in tap water. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994; 15: 529–533.
15. Jacobson KL, Miceli MH, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Legionella pneumonia in cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87 (3): 152–159.
16. Тартаковский ИС, Гинцбург АЛ, Лазикова ГФ и др. Стандарты лабораторной диагностики легионеллеза и их применение во время эпидемической вспышки пневмоний в г. Верхняя Пышма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; 2: 16–20. Tartakovskij IS, Gincburg AL, Lazikova GF i dr. Standarty laboratornoj diagnostiki legionelleza i ih primenenie vo vremya epidemicheskoy vspyshki pnevmonij v g. Verhnyaya Pyshma. *ZHurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2008; 2: 16–20.
17. Галстян ГМ, Костина ИЭ, Камрыш СА и др. Клинические проявления легионеллезной пневмонии у гематологических больных. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (3): 45–52. Galstyan GM, Kostina IE, Karysh SA i dr. Klinicheskie proyavleniya legionelleznoj pnevmonii u gematologicheskikh bol'nyh. *Terapevticheskij arhiv*. 2014; 86 (3): 45–52.
18. Тартаковский ИС, Груздева ОА, Галстян ГМ, Карпова ТИ. Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза. М.: Студия МДВ, 2013. 344 с. Tartakovskij IS, Gruzdeva OA, Galstyan GM, Karpova TI. Profilaktika, diagnostika i lechenie legionelleza. М.: Studiya MDV, 2013. 344 p.
19. Thomas V, Bouchez T, Nicolas V et al. Amoebae in domestic water systems: resistance to disinfection treatments and implication in Legionella persistence. *J Appl Microbiol*. 2004; 97 (5): 950–963.
20. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia 2003: recommendation of CDC and the Health care Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004; 26, 53 (RR-3): 1–36.

*Статья поступила в редакцию 25.06.2020 г.
The article was submitted to the journal on 25.06.2020*

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-131-139

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ВЫПОТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*К.С. Кирьяков¹, В.М. Захаревич^{1, 2}, Т.А. Халилулин^{1, 2}, Н.Ю. Захаревич¹, Н.Н. Абрамова¹,
О.А. Поздняков¹*

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

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

На сегодняшний день трансплантация сердца является «золотым стандартом» лечения терминальной хронической сердечной недостаточности. Как и любое кардиохирургическое вмешательство, трансплантация сердца сопряжена с развитием послеоперационных осложнений. Одним из наиболее частых осложнений является развитие послеоперационного перикардального выпота. Пациенты после трансплантации сердца имеют больший риск развития перикардального выпота, чем пациенты после кардиохирургических вмешательств на собственном сердце, ввиду хирургических и иммунологических особенностей. Выраженные перикардальные эффузии отрицательно влияют на течение послеоперационного периода и могут быть причиной жизнеугрожающих состояний. Выявление факторов риска, профилактика, ранняя диагностика и лечение этой патологии могут существенно снизить риски нежелательных событий у данной группы пациентов. Целью данного обзора литературы является анализ развития и течения перикардальных эффузий у пациентов после трансплантации сердца в мировой практике.

Ключевые слова: трансплантация сердца, перикардальный выпот, перикардальная эффузия.

POSTOPERATIVE PERICARDIAL EFFUSION: PECULIARITIES OF THE DEVELOPMENT AND COURSE

*K.S. Kiriakov¹, V.M. Zakharevich^{1, 2}, T.A. Khalilulin^{1, 2}, N.Y. Zakharevich¹, N.N. Abramova¹,
O.A. Pozdnyakov¹*

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Heart transplantation continues to be the gold standard treatment for end-stage chronic heart failure. As with any cardiac surgery, heart transplantation is associated with postoperative complications. One of the most common complications is postoperative pericardial effusion. Heart recipients have a greater risk of developing pericardial effusion than patients after cardiac surgery on their own heart, due to surgical and immunological features. Severe pericardial effusions negatively affect the postoperative period and may be the cause of life-threatening conditions. Identification of risk factors, prevention, early diagnosis and treatment of this disease can significantly reduce the risks of adverse events in this group of patients. The purpose of this literature review is to analyze the development and course of pericardial effusion in heart recipients in world practice.

Keywords: heart transplant, pericardial effusion.

Для корреспонденции: Кирьяков Кирилл Сергеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-60-34. E-mail: Kiriakovmd@gmail.com

Corresponding author: Kirill Kiriakov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 190-60-34. E-mail: Kiriakovmd@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) остается единственным радикальным методом лечения терминальной хронической сердечной недостаточности. По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, ежегодно в мире выполняется порядка 5000 трансплантаций сердца, и число операций неуклонно растет [1]. В нашей стране также отмечается существенный рост количества трансплантаций сердца за счет разработки нового подхода в отборе доноров и реципиентов, совершенствования методик ведения пациентов [2]. В последние годы в РФ выполняется около 300 трансплантаций сердца ежегодно. ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» занимает лидирующее положение среди трансплантационных центров мира по объемам выполненных операций. Вместе с ростом количества операций растет и число осложнений периоперационного периода. Наиболее тяжелыми из них являются: отторжение пересаженного сердца, болезнь коронарных артерий трансплантата, нарушения ритма сердца, почечная дисфункция, злокачественные новообразования и инфекционные осложнения [3]. На этих проблемах сконцентрировано внимание клиницистов в первую очередь, ведь они ведут к значимому ухудшению прогноза после операции и в отдаленном периоде. Однако помимо основной группы осложнений существуют состояния, которые также имеют высокую частоту возникновения, могут приводить к жизнеугрожающим последствиям и ухудшению отдаленного прогноза. Одним из таких осложнений является возникновение перикардального выпота. Данное осложнение характерно как для пациентов после кардиохирургических вмешательств на собственном сердце, так и для пациентов после ТС, причем у последних частота возникновения эффузий существенно выше ввиду отличающихся иммунологических и хирургических составляющих [4]. К сожалению, на сегодняшний день нельзя однозначно выделить причины и механизмы развития этого состояния ввиду многофакторной этиологии процесса. Дальнейшее изучение факторов риска, определение возможностей профилактики, ранней диагностики и лечения необходимо для предотвращения нежелательных событий у данной группы пациентов.

ПЕРИКАРДАЛЬНЫЙ ВЫПОТ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Перикардальный выпот является частым осложнением раннего послеоперационного периода у пациентов после кардиохирургических вмешательств [4–8]. Это осложнение представляет собой скопление значимого количества жидкости в полости перикарда, которое может сказываться на гемодина-

мических параметрах пациента. Выпот может быть идиопатическим, а также возникать вследствие проявления местных или системных воспалительных реакций [6]. Как правило, это осложнение проявляется в раннем послеоперационном периоде и через 7–10 дней регрессирует, но в некоторых случаях может сохраняться и приводить к развитию тампонады [9]. Частота встречаемости клинически значимого выпота, по данным большинства источников, варьируется от 1,5 до 25% в зависимости от дизайна и направленности исследования [4–8]. Наиболее частыми причинами возникновения данного состояния являются посткардиотомный синдром, повышенная кровоточивость на фоне применения антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, лизирование ранее образовавшихся сгустков. К факторам риска относят длительное время искусственного кровообращения, гипертензию, почечную недостаточность, повышенный показатель площади поверхности тела, молодой возраст пациентов, иммуносупрессию, тип и срочность операции [4, 8]. Выпот в полость перикарда обычно классифицируют по скорости нарастания его объема, по распределению, влиянию на гемодинамику и составу. Основной характеристикой выпота после кардиохирургических вмешательств остается его объем и расстояние между париетальным и висцеральным листками в диастолу. Выделяют малый (<10 мм), умеренный (10–20 мм) и выраженный (>20 мм) выпот в полости перикарда [10]. К классическим клиническим проявлениям выраженного выпота относится триада Бека, описанная еще в 1935 году [11]. Она включает в себя гипотензию, повышение давления в яремных венах, глухие тоны сердца. Однако проявление этой триады характерно для острой, «хирургической» тампонады, связанной с резким возрастанием давления в полости перикарда и сдавлением отделов сердца, что чаще обусловлено хирургическими осложнениями. Тампонада, появляющаяся в первые часы после операции, обычно связана с кровоизлиянием в полость перикарда, что требует повторного хирургического вмешательства [9]. К острым симптомам также относят тахикардию, выраженную общую слабость, одышку при нагрузке, боль в груди. Могут проявляться симптомы локальной компрессии, такие как тошнота, дисфагия, охриплость голоса и икота. К неспецифическим симптомам относят кашель, отсутствие аппетита и сердцебиение [12–14]. Лихорадка – неспецифический симптом, который может быть связан с проявлением местного либо системного воспаления [15]. Шум трения перикарда в основном встречается у пациентов с сопутствующим перикардитом [16]. В большинстве случаев симптоматика перикардального выпота неспецифична, и не всегда имеются классические клинические проявления на ранних стадиях развития процесса ввиду отсутствия комп-

рессии отделов сердца и компенсации перикардиального давления за счет растяжения перикарда. Так, по данным E.A. Ashikhmina et al. [4], лишь 42% перикардиальных эффузий после кардиохирургических вмешательств сопровождается гемодинамическими изменениями, а по данным P. Meurin et al. [17], у 22% данное осложнение протекает бессимптомно в течение 2 недель после вмешательства. В связи с этим своевременная инструментальная диагностика крайне важна. Эхокардиография используется в качестве первичной диагностической визуализации, оценки объема и влияния на гемодинамику. Полуколичественная оценка перикардиального выпота заключается в измерении ободка жидкости между париетальным и висцеральным листками перикарда методом 2D-эхокардиографии [18]. Чаще выпот определяется как эхонегативное пространство, реже могут наблюдаться спайки, нити фибрина либо эхопозитивные сгустки, являющиеся признаком наличия активного либо состоявшегося кровотечения [19]. Важным критерием оценки является определение локализации выпота, в том числе для выбора дальнейшей хирургической тактики. При развитии гемодинамически значимого выпота на ЭхоКГ могут проявляться такие признаки, как коллапс различных отделов сердца вследствие повышенного перикардиального давления и расширение нижней полой вены вследствие увеличения венозного давления. Коллапс обычно возникает в конце диастолы, в первую очередь затрагивает правые отделы сердца и является высокочувствительным и специфичным признаком тампонады. Полнокровие нижней полой вены проявляется в уменьшении ее диаметра на <50% во время глубокого вдоха и является высокочувствительным, но неспецифичным признаком тампонады [20, 21]. Хотя ЭхоКГ остается основным диагностическим средством обнаружения или подтверждения перикардиального выпота, КТ и МРТ должны использоваться, когда результаты эхокардиографии являются трудно интерпретируемыми, есть подозрение на локализованный или геморрагический выпот в перикарде либо его утолщение. КТ и МРТ также используются для качественной характеристики перикардиальных масс, обнаруженных при эхокардиографии [22].

Одной из основных задач современных исследований является выделение факторов риска и предикторов перикардиальных эффузий. По данным M. Pepi et al. [5], перикардиальный выпот является частым осложнением после кардиохирургических вмешательств, его частота и характер течения зависят от типа вмешательства, а прием оральных антикоагулянтов является дополнительным фактором риска развития тампонады сердца. Исследование было проведено на 803 пациентах. У большинства из них выполнялось аортокоронарное шунтирование либо

коррекция клапанного аппарата сердца. Наличие выпота было выявлено у 498 (64%) пациентов. Умеренный или выраженный выпот отмечался у 30 пациентов (3,84%), причем у 15 из них наличие эффузии привело к тампонаде сердца (12 из них принимали оральные антикоагулянты). Развитие эффузий чаще наблюдалось у пациентов после АКШ (в 75% случаев), чем у пациентов после клапанных операций (в 52% случаев).

В отличие от M. Pepi et al. исследователи из Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [4] в своем ретроспективном исследовании выявили, что все оперативные вмешательства имели больший риск развития перикардиального выпота, чем аортокоронарное шунтирование, а трансплантация сердца рассматривалась как отдельный фактор риска развития эффузий. Также было достоверно доказано, что пациенты, подвергающиеся повторному кардиохирургическому вмешательству, имеют меньший риск развития эффузий. Исследование включило 21 416 пациентов после кардиохирургических вмешательств. У 327 (1,5%) пациентов отмечались признаки умеренной либо выраженной перикардиальной эффузии. Классические клинические проявления были выявлены лишь у 136 из них, и 280 пациентов имели неспецифическую симптоматику. Независимыми факторами риска возникновения эффузий являлись: повышенный показатель площади поверхности тела, легочная тромбоэмболия, гипертензия, иммуносупрессия, почечная недостаточность, ургентность операции, длительное время искусственного кровообращения.

M. Khassawneh et al. [6] в своем исследовании выявили наличие постоперационного перикардиального выпота у 235 (85%) из 335 пациентов. У 70 пациентов выпот был умеренного характера, а у 15 отмечалась выраженная эффузия. Исследователи также выявили, что «малые» перикардиальные эффузии более характерны для пациентов после аортокоронарного шунтирования, а умеренные и выраженные эффузии характерны для пациентов после клапанных операций. L.B. Weitzman et al. [7] провели исследование, включающее 122 пациента после кардиохирургических вмешательств. Причем выпот в полости перикарда после операции был выявлен у 103 (84%) пациентов. Оба этих исследования схожи в выводах, что перикардиальный выпот является частым осложнением кардиохирургических операций, однако большая часть из них регрессирует и не вызывает ассоциированных осложнений. Исследователи убеждены, что пациенты с выпотами не требуют продленного наблюдения в стационаре. Однако все пациенты с ранее выявленными признаками перикардиальной эффузии требуют амбулаторного наблюдения.

N.K. Khan et al. [8] проанализировали данные 1308 пациентов в течение 6 месяцев после операции на наличие клинически значимого перикарди-

ального выпота. По результатам исследования у 81 (6,2%) пациента была выявлена клинически значимая перикардальная эффузия, потребовавшая хирургического вмешательства, в отдаленном периоде (8–87-е послеоперационные сутки). Гемодинамическая нестабильность наблюдалась в 34,6%, признаки сдавления отделов сердца в 54,3%. Коррекция клапанных пороков, молодой возраст и высокий уровень гемоглобина представляли независимые факторы риска по данным многовариантного анализа. Возраст от 60 до 69 лет ассоциировался с меньшим риском развития осложнения. Данные приведенных исследований подтверждают актуальность проблемы перикардального выпота после кардиохирургических вмешательств и влияние этого осложнения на течение послеоперационного периода.

ПОСТКАРДИОТОМНЫЙ СИНДРОМ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Затрагивая тему послеоперационного перикардального выпота, нельзя не упомянуть такое осложнение, как посткардиотомный синдром (ПКТС). Это осложнение является одним из наиболее распространенных в кардиохирургии [23]. ПКТС представляет собой развитие системного воспалительного ответа, проявляющегося повышением температуры тела, болями в области грудной клетки, плевральными и перикардиальными эффузиями, утолщением перикарда, повышением СРБ, шумом трения плевры и перикарда. Наиболее опасными осложнениями этого синдрома являются тампонада и констриктивный перикардит [25]. M. Imazio et al. [26] провели исследование, включающее 360 пациентов после кардиохирургических вмешательств. Было выявлено, что ПКТС возникает у 15% пациентов в течение первых 3 месяцев с момента операции, у 89% отмечалось наличие выпота в полости перикарда при развитии синдрома. Пациенты меньшего возраста больше подвержены развитию синдрома. J. Lehto et al. [27] выявили, что ПКТС возникает чаще после операций на клапанном аппарате, чем при АКШ. Пациенты с ПКТС подвержены большей смертности в течение первого года с момента операции. Основной причиной развития ПКТС считается аутоиммунная ответная воспалительная реакция на перикардотомию и интраоперационное механическое воздействие. К сожалению, на сегодняшний день нет исследований, сравнивающих частоту возникновения синдрома у пациентов после вмешательств на собственном сердце и пациентов, подвергшихся трансплантации. Однако считается, что пациенты после трансплантации сердца меньше подвержены развитию данного синдрома ввиду подавления аутоиммунных факторов [28]. U. Sevuk et al. [29] было выявлено, что интраопераци-

онное применение метилпреднизолона в дозировке 1 мг/кг приводит к меньшему числу развития ПКТС и перикардиальных эффузий, но выраженность эффузий оказалась большей в группе, получавшей метилпреднизолон. В исследование были включены 200 пациентов после аортокоронарного шунтирования, 100 из которых получали метилпреднизолон. A.K. Cabalka et al. [28], проводившие свое исследование на 15 пациентах после трансплантации сердца в возрасте от 1 до 17 лет, выявили, что ПКТС является частым осложнением у данной группы больных, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию. Развитие данного осложнения было частично связано с клеточно-опосредованными механизмами, о чем свидетельствовали изменения в экспрессии маркеров активации лимфоцитов. Следовательно, вопрос развития и частоты возникновения ПКТС у пациентов после трансплантации сердца требует дальнейшего изучения.

ПЕРИКАРДИАЛЬНЫЙ ВЫПОТ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Первые упоминания о перикардиальном выпоте после трансплантации сердца описаны еще в 1968 году Кристианом Барнардом [30]. К сожалению, до сих пор нет четкого понимания патогенетических механизмов развития этого состояния ввиду многофакторности процесса. Известно, что превалирующее число перикардиальных выпотов развивается в первые 3 месяца с момента трансплантации [31–33], а частота их развития у данной группы пациентов существенно выше, чем у пациентов после кардиохирургических вмешательств на собственном сердце [4]. Частота встречаемости клинически значимого выпота у пациентов после ТС, по данным большинства источников, варьирует от 6 до 35% [31–37]. Как правило, гемодинамически значимые выпоты характеризуются умеренным или выраженным объемом и представляют собой экссудативное содержимое. Особенностью развития этой патологии у пациентов после трансплантации является влияние целого ряда дополнительных факторов, не встречающихся у пациентов, которым выполняются вмешательства на собственном сердце. По различным данным, на возникновение и течение перикардального выпота влияют: иммуносупрессивная терапия, антропометрические данные пары «донор–реципиент», наличие ранее выполненного кардиохирургического вмешательства в анамнезе, применение аминокaproновой кислоты во время операции, время ишемии трансплантата, развитие отторжения пересаженного сердца. Однако данные относительно этих факторов разнятся, и на сегодняшний день нет единого мнения относительно основных причин развития перикардального выпота у пациентов после ТС [31–37].

Н.А. Valantine et al. [32] одними из первых провели ретроспективное исследование со значительной выборкой, рассматривающее вопрос перикардиальных эффузий у пациентов после ТС. У 12 из 189 пациентов был выявлен умеренный либо выраженный выпот в полости перикарда. У 10 пациентов выпот развился в течение 1-го месяца с момента операции, у одного – после 3 месяцев и у последнего – через 4,5 года. Восемью пациентам был выполнен перикардиоцентез в связи с возрастанием объема выпота. Одной из основных задач исследования являлось выявление корреляции между возникновением острого клеточного отторжения и развитием перикардиального выпота. По итогу проведенных эндомикардиальных биопсий у 11 из 12 пациентов были выявлены эпизоды умеренного либо тяжелого клеточного отторжения по мере прогрессирования перикардиального выпота. Причем до проявления перикардиального выпота лишь у 2 из 12 пациентов были выявлены эпизоды умеренного отторжения. Данные исследования говорят о взаимосвязи между развитием умеренного или выраженного перикардиального выпота с отторжением сердечного трансплантата. Клиническое течение и результаты аутопсии у реципиентов пересаженного сердца говорят о различии в этиологии и прогнозах перикардиальных эффузий у данной группы больных относительно пациентов после кардиохирургических вмешательств на собственном сердце. G.R. Ciliberto et al. [35] также была выявлена значимая корреляция между выраженностью эпизодов острого отторжения и перикардиальным выпотом. В группе пациентов с наибольшей частотой, продолжительностью и тяжестью эпизодов острого отторжения значительно чаще возникали перикардиальные выпоты. Исследование включило данные 150 пациентов после ТС, наблюдавшихся у них в течение года.

B.F. Vandenberg et al. [31] не смогли выявить корреляцию между перикардиальными эффузиями после трансплантации и отторжением. В своем исследовании, включившем 38 пациентов, также не было выявлено прямой связи между развитием перикардиальных эффузий с такими факторами, как время стояния дренажей, терапия циклоспорином, уровень мочевины крови, инфекция или предоперационный диагноз дилатационной кардиомиопатии. Однако сочетание трех факторов, а именно терапии циклоспорином, наличия острого отторжения и предоперационного диагноза дилатационной кардиомиопатии, в 86% случаев коррелировало с наличием выпота в полости перикарда после операции. По статистике исследования у 15 из 38 пациентов был выявлен выпот в полости перикарда. Причем у 8 пациентов объем эффузии был умеренным либо выраженным. У 60% больных не было признаков наличия выпота. Как описывают сами авторы, причина разнящихся данных по корреляции перикардиальной эффузии и

острого отторжения может быть связана с отличающейся методологией исследований.

Важным фактором в исследовании патологии является выявление предикторов, влияющих на дальнейшее развитие либо прогрессирование осложнений. J.A. Quin et al. [33] изучили влияние 90 различных периоперационных факторов на развитие перикардиальных эффузий. В исследование был включен 241 пациент после трансплантации сердца. У 42 пациентов выявлена умеренная либо выраженная эффузия, и в 19 случаях проводилось дренирование полости перикарда из подмечевидного доступа. По данным исследования, пациенты с ранее выполненным кардиохирургическим вмешательством в анамнезе имели значительно меньший риск развития перикардиальной эффузии. Пациенты с дилатационной кардиомиопатией, более молодые пациенты с меньшим ИМТ и высоким центральным венозным давлением имели больший риск развития осложнения. Трансплантация сердца от доноров-женщин была ассоциирована с выраженной эффузией в послеоперационном периоде. Интраоперационное использование аминокaproновой кислоты примерно в 6 раз увеличивало вероятность развития эффузии. Не было выявлено выраженной корреляции между острым отторжением и развитием перикардиального выпота. У 11 (26%) из 42 пациентов с отторжением и 34 (21%) из 161 пациента без отторжения трансплантата было выявлено наличие выпота. У $73 \pm 7\%$ пациентов с перикардиальным выпотом и $77 \pm 3\%$ без него не было выявлено отторжения трансплантата в течение 5 лет после операции.

P.J. Hauptman et al. [34] изучили опыт 203 трансплантаций сердца на предмет наличия перикардиального выпота. По данным исследования, у 18 (8,9%) пациентов была выявлена перикардиальная эффузия умеренного либо выраженного характера. У 8 пациентов выполнялось дренирование полости перикарда, причем у 5 из них в дальнейшем выполнялась перикардэктомия в связи с рецидивирующим выпотным перикардитом. Ни у одного из 18 пациентов со значимыми эффузиями не было предшествующего кардиохирургического вмешательства в анамнезе. У 67 больных с ранее выполнявшимся вмешательством не было отмечено развитие послеоперационного выпота в полости перикарда. Помимо указанных выше факторов рассматривалось отношение веса реципиента к весу донора. Было выявлено, что в группе пациентов с развившимися эффузиями вес реципиента в среднем превышал вес донора на $11,9 \pm 4,1$ кг, тогда как в группе пациентов без данного осложнения средний вес реципиента превышал вес донора на $2,2 \pm 1,1$ кг. Комбинация значимо большего веса реципиента и отсутствие кардиохирургического вмешательства в анамнезе предрасполагало к развитию эффузий в 83% случаев. В работе не было выявлено

значимой разницы по частоте развития отторжения у пациентов с выпотом в полости перикарда и без него. Признаки отторжения были выявлены у 6 из 18 больных с эффузиями. Такие факторы, как время ишемии трансплантата, время искусственного кровообращения, размеры сердца реципиентов, предоперационное использование механической поддержки кровообращения, послеоперационное применение противосвертывающих препаратов, возраст, пол и статус (согласно классификации United Network for Organ Sharing) пациентов не являлись статистически значимыми факторами развития перикардиального выпота.

Одним из последних ретроспективных исследований на тему перикардиальных выпотов у пациентов после трансплантации сердца является работа A.S. Al-Dadah et al. [37]. В исследование был включен 91 пациент после трансплантации сердца, у 31 (35%) наблюдаемого была выявлена перикардиальная эффузия умеренного либо выраженного характера. Причем только в 3 случаях потребовалось выполнение дренирования полости перикарда, во всех остальных случаях процесс регрессировал в течение 3 месяцев. Единственным значимым фактором, коррелирующим с появлением эффузии, стало большее время ишемии трансплантата, которое составило 180 ± 59 мин в группе пациентов с выраженными выпотами. По мнению авторов, возможным механизмом развития осложнения стало ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата, вовлекающее перикард реципиента. Авторы также считают, что несмотря на причины возникновения этого осложнения, оно имеет свойство регрессировать в течение 3 месяцев с момента операции. Z. Yu et al. [36] с 2008-го по 2012 год исследовали 292 пациента в течение 6 месяцев после ТС на предмет развития эффузии. В данном исследовании у 33 (11,3%) пациентов отмечалось развитие умеренного выпота в полость перикарда. В среднем данное осложнение было диагностировано на $22,4 \pm 18,4$ послеоперационные сутки. При последующем наблюдении у 78,8% выпот разрешался самостоятельно с течением времени, у 9,1% пациентов количество и характер выпота оставались неизменными в течение года, у 12,1% отмечалось нарастание выпота, потребовавшее хирургического вмешательства. Все пациенты получали диуретическую терапию с целью уменьшения выпота, в качестве иммуносупрессивной терапии применялись микофеноловая кислота и такролимус.

S.F. Stämpfli et al. [38] провели исследование перикардиальных эффузий в отдаленном периоде после операции. Было выявлено, что наличие гемодинамически не значимого выпота, не связанного с хирургическими причинами, является предиктором неблагоприятного исхода. Эффузии, выявленные в течение первого года, в исследование не вошли, а

время наблюдения в среднем составило 11,9 года. Из 152 пациентов у 25 был выявлен выпот в полости перикарда. Риск смерти и повторной госпитализации в группе пациентов с выпотом был в 2,5 раза большим, чем в группе пациентов без данного осложнения.

Безусловно, важным фактором является профилактика осложнений. В отношении перикардиальных эффузий после трансплантации одним из способов может стать использование пролонгированного дренирования послеоперационной раны с помощью дополнительного плоского дренажа. Yun Seok Kim et al. [40] исследовали 250 пациентов, которым выполнялась трансплантация сердца с июля 1999-го по апрель 2012 года. У 96 пациентов выполнялось стандартное дренирование послеоперационной раны 2 обычными дренажами, и у 154 пациентов использовался дополнительный плоский дренаж. В течение месяца после трансплантации у 69 (27,6%) пациентов развилась выраженная перикардиальная эффузия, и 13 из них потребовалось хирургическое вмешательство. Только у одного пациента с применением дополнительного плоского дренажа на 77-е послеоперационные сутки был выявлен перикардиальный выпот, потребовавший дренирования. Согласно проведенному мультивариантному анализу, ранее выполненное кардиохирургическое вмешательство в анамнезе и использование дополнительного плоского дренажа являлись факторами, значительно снижающими риск перикардиальной эффузии в послеоперационном периоде. Однако среднее время пролонгированного дренирования послеоперационной раны с помощью дополнительного дренажа составило $15,6 \pm 6,2$ дня, что может сказаться на времени пребывания пациента в стационаре и развитии послеоперационной раневой инфекции, хотя в данном исследовании не было отмечено увеличения данных факторов.

Некоторые исследователи выявили возросший риск перикардиальных эффузий на фоне включения циклоспорина А в схему иммуносупрессивных препаратов [39]. На сегодняшний день этот фактор риска не имеет прогностического значения, так как в абсолютном большинстве случаев циклоспорин уже не используется в качестве базового иммуносупрессанта. На данный момент нет крупных исследований, рассматривающих отдельное влияние современных иммуносупрессивных препаратов на развитие перикардиального выпота после трансплантации сердца, однако, по мнению некоторых авторов, применение иммуносупрессантов является фактором риска возникновения эффузий в послеоперационном периоде [4].

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ВЫПОТА

Перикардальные выпоты после кардиохирургических вмешательств часто не проявляются клинически и выявляются только на контрольной ЭхоКГ. В связи с этим ранняя диагностика этого состояния крайне важна и может иметь ключевое значение в дальнейшем течении осложнения. У пациентов группы риска по данному осложнению, таких как реципиенты сердечного трансплантата, должен быть налажен протокол плановых инструментальных методов обследования для ранней и последующей диагностики. Стратегия лечения строится на клиническом течении и картине ЭхоКГ. Умеренное количество выпота не является показанием к хирургическому вмешательству и требует дальнейшего тщательного наблюдения [36]. Антикоагулянтная и дезагрегантная терапия должна быть скорректирована, назначена диуретическая, противовоспалительная терапия при наличии признаков воспалительного процесса. Согласно данным исследования POPE [41], нестероидные противовоспалительные препараты неэффективны при лечении умеренных или выраженных перикардальных эффузий и не должны назначаться при отсутствии признаков активного воспалительного процесса ввиду возможных побочных эффектов. Колхицин длительное время входил в схему лечения перикардального выпота, однако исследованием POPE 2 [42] доказано отсутствие эффекта от приема препарата. В некоторых случаях клиническая картина развивается с проявлением классических признаков, таких как растяжение шейных вен, тахикардия, ослабление тонов сердца при аускультации, повышение центрального венозного давления. Проявление этих признаков говорит о фульминантном течении осложнения и требует незамедлительных действий. Для гемодинамически значимых выпотов, приводящих к тампонаде, единственным возможным путем решения остается хирургическое вмешательство. Пункция перикарда под контролем УЗИ является предпочтительным методом, но она не всегда может быть выполнена из-за недоступного анатомического расположения жидкости (по задней, боковой поверхности сердца), либо при недостаточном расстоянии между листками перикарда ввиду повышенного риска травматизации миокарда. Несомненным плюсом перикардиоцентеза является минимальная инвазивность метода. В раннем послеоперационном периоде наиболее простым методом является дренирование полости перикарда из подмечевидного доступа путем разведения ранее наложенных швов. Данная манипуляция проста в выполнении и позволяет эвакуировать перикардальный выпот любой локализации в большинстве случаев, хотя является

более травмирующей процедурой, чем перикардиоцентез [43]. На сегодняшний день нет четких критериев выбора определенной хирургической тактики эвакуации жидкости при перикардальных эффузиях, но в большинстве приведенных исследований чаще использовался мини-инвазивный подход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перикардальный выпот является одним из наиболее распространенных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Частота встречаемости данного осложнения значительно выше в группе пациентов после трансплантации сердца, хотя этиология данного процесса остается неясной. На ранних стадиях развития выпота явные клинические признаки осложнения могут отсутствовать, и важна своевременная диагностика. Выраженные выпоты в полости перикарда могут приводить к развитию тампонады, и единственным лечением таких состояний является экстренное хирургическое вмешательство. Факторами риска перикардальных эффузий у пациентов после трансплантации сердца, по данным различных источников, являются: иммуносупрессивная терапия, исходный диагноз дилатационной кардиомиопатии, большие антропометрические показатели реципиента, кардиохирургическое вмешательство в анамнезе, острое отторжение сердечного трансплантата, большее время ишемии трансплантата. Большинство авторов сходятся во мнении, что пациенты с выявленным выпотом в полости перикарда требуют пристального наблюдения. Даже гемодинамически незначимый выпот может являться предиктором неблагоприятного исхода. Очевидно, что выявление факторов риска, профилактика, ранняя диагностика и лечение этой патологии могут существенно улучшить течение послеоперационного периода и снизить риски нежелательных событий у данной группы пациентов. Дальнейшее изучение перикардальных эффузий у пациентов после трансплантации сердца и разработка клинико-диагностического протокола являются актуальной задачей и позволят улучшить результаты современной кардиотрансплантологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor

- and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38 (10): 1056–1066.
2. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Под ред. С.В. Готье. Т. VII. 2015 год. М.–Тверь: Триада, 2016. 448 с. *Gautier SV, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v rossiyskoy federatsii v 2015 godu. VIII soobshchenie registra rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva. Transplantologiya: itogi i perspektivy*. Pod red. S.V. Gautier. T. VII. 2015 god. M.–Tver': Triada, 2016. 448 s.
 3. Alba C, Bain E, Ng N, Stein M, Brien KO et al. Complications after Heart Transplantation: Hope for the Best, but Prepare for the Worst. *International J Transplantation Research and Medicine*. 2016; 2: 022.
 4. Ashikhmina EA, Schaff HV, Sinak LJ, Li Z, Dearani JA, Suri RM et al. Pericardial effusion after cardiac surgery: risk factors, patient profiles, and contemporary management. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89: 112–118.
 5. Pepi M, Muratori M, Barbier P, Doria E, Arena V, Berti M et al. Pericardial effusion after cardiac surgery: incidence, site, size, and haemodynamic consequences. *Br Heart J*. 1994; 72: 327–331.
 6. Khassawneh M, Alfawaeer ZA, Attallah DM. Incidence of Pericardial Effusion Post Pericardiotomy Diagnosis, Intervention and Treatment. *Int J Med Invest*. 2018; 7 (2): 39–46.
 7. Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, Cohen ML, Glassman E, Spencer FC. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery – an echocardiographic study. *Circulation*. 1984; 69: 506–511.
 8. Khan NK, Järvelä KM, Loisa EL, Sutinen JA, Laurikka JO, Khan JA. Incidence, presentation and risk factors of late postoperative pericardial effusions requiring invasive treatment after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017; 24 (6): 835–840. doi: 10.1093/icvts/ivx011.
 9. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J et al. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (5): 117–162. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (5): 117–162. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-117-162>.
 10. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1186–1197.
 11. Beck C. Two cardiac compression triads. *J Am Med Assoc*. 1935; 104: 714–716.
 12. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, Markel G, Trincheiro R, Spodick DH, Adler Y. Triage and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010; 11: 928–935.
 13. Roy CL, Minor MA, Brookhart MA, Choudhry NK. Does this patient with a pericardial effusion have cardiac tamponade? *JAMA*. 2007; 297: 1810–1818.
 14. Ristić AD, Imazio M, Adler Y, Anastasakis A, Badano LP, Brucato A et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2279–2284.
 15. Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. *Heart*. 2011; 97: 1882–1892.
 16. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1042–1046.
 17. Meurin P, Weber H, Renaud N, Larrazet F, Tabet JY, Demolis P, Ben Driss A. Evolution of the postoperative pericardial effusion after day 15: the problem of the late tamponade. *Chest*. 2004; 125: 2182–2187.
 18. Klein AL, Abbata S, Agler DA et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26 (9): 965–1012.e15. doi: 10.1016/j.echo.2013.06.023.
 19. Отто КМ. Клиническая эхокардиография: практическое руководство; пер. с англ.; под ред. М.М. Галагудзы, Т.М. Домницкой, М.М. Зеленикина, Т.Ю. Кулагиной, В.С. Никифорова, В.А. Сандрикова. М.: Логосфера, 2019. 1352 с. Otto KM. Klinicheskaya ekhokardiografiya: prakticheskoe rukovodstvo; per. s angl.; pod red. M.M. Galagudzy, T.M. Domnitskoy, M.M. Zelenikina, T.Yu. Kulaginoy, V.S. Nikiforova, V.A. Sandrikova. M.: Logosfera, 2019. 1352 s.
 20. Gillam LD, Guyer DE, Gibson TC, King ME, Marshall JE, Weyman AE. Hydrodynamic compression of the right atrium: a new echocardiographic sign of cardiac tamponade. *Circulation*. 1983; 68 (2): 294–301. doi: 10.1161/01.cir.68.2.294.
 21. Himelman RB, Kircher B, Rockey DC, Schiller NB. Inferior vena cava plethora with blunted respiratory response: a sensitive echocardiographic sign of cardiac tamponade. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12 (6): 1470–1477. doi: 10.1016/s0735-1097(88)80011-1.
 22. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Yeh BM, Hetts SW, Higgins CB. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiographics*. 2003; 23 Spec No: S167–S180. doi: 10.1148/rg.23si035504.
 23. Накацева ЕВ, Моисеева ОМ, Титаренко ОТ, Андросова МВ, Никулина ВП. Постперикардотомный синдром после операции на открытом сердце: современные методы диагностики. *Артериальная гипертензия*. 2008; 14 (Приложение 1-2): 23–28. Nakatseva EV, Moiseeva OM, Titarenko OT, Androsova MV, Nikulina VP. Postperikardiotomnyy sindrom posle operatsii na otkrytom serdtse: sovremennyye metody diagnostiki. *Arterial'naya gipertenziya*. 2008; 14 (Prilozhenie 1-2): 23–28.
 24. Tamarappoo BK, Klein AL. Post-pericardiotomy Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18 (11): 116. doi: 10.1007/s11886-016-0791-0.

25. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Belli R, Trincherio R, Adler Y. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation*. 2011; 124: 1270–1275.
26. Imazio M, Brucato A, Rovere ME et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol*. 2011; 108 (8): 1183–1187. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.025.
27. Lehto J, Kiviniemi T, Gunn J, Airaksinen J, Rautava P, Kytö V. Occurrence of Postpericardiotomy Syndrome: Association With Operation Type and Postoperative Mortality After Open-Heart Operations. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (22): e010269. doi: 10.1161/JAHA.118.010269.
28. Cabalka AK, Rosenblatt HM, Towbin JA et al. Postpericardiotomy syndrome in pediatric heart transplant recipients. Immunologic characteristics. *Tex Heart Inst J*. 1995; 22 (2): 170–176.
29. Sevuk U, Baysal E, Altindag R et al. Role of methylprednisolone in the prevention of postpericardiotomy syndrome after cardiac surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20 (3): 514–519.
30. Barnard CN. Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Am J Cardiol*. 1968; 22 (4): 584–596. doi: 10.1016/0002-9149(68)90166-5.
31. Vandenberg BF, Mohanty PK, Craddock KJ et al. Clinical significance of pericardial effusion after heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1988; 7 (2): 128–134.
32. Valantine HA, Hunt SA, Gibbons R, Billingham ME, Stinson EB, Popp RL. Increasing pericardial effusion in cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1989; 79 (3): 603–609. doi: 10.1161/01.cir.79.3.603.
33. Quin JA, Tauriainen MP, Huber LM et al. Predictors of pericardial effusion after orthotopic heart transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002 Nov; 124 (5): 979–983. doi: 10.1067/mtc.2002.124387.
34. Hauptman PJ, Couper GS, Aranki SF, Kartashov A, Mudge GH Jr, Loh E. Pericardial effusions after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23 (7): 1625–1629. doi: 10.1016/0735-1097(94)90666-1.
35. Ciliberto GR, Anjos MC, Gronda E et al. Significance of pericardial effusion after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 1995; 76 (4): 297–300. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80085-x.
36. Yu Z, Kittleson M, Patel J, Liou F, Yabuno J, Piponni-
au L et al. Moderate Pericardial Effusions After Heart Transplant: Do They Require Proactive Intervention?: Abstract# C1590. *Transplantation*. 2014 July 15; 98 (Issue): 427.
37. Al-Dadah AS, Guthrie TJ, Pasque MK, Moon MR, Ewald GA, Moazami N. Clinical course and predictors of pericardial effusion following cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2007; 39 (5): 1589–1592. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.11.014.
38. Stämpfli SF, Özkartal T, Hagenbuch N et al. Pericardial effusion unrelated to surgery is a predictor of mortality in heart transplant patients. *Cardiol J*. 2018; 25 (6): 714–721. doi: 10.5603/CJ.a2018.0001.
39. Hastillo A, Thompson JA, Lower RR, Szentpetery S, Hess ML. Cyclosporine-induced pericardial effusion after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1987; 59 (12): 1220–1222. doi: 10.1016/0002-9149(87)90889-7.
40. Yun Seok Kim, Sung-Ho Jung, Won Chul Cho, Sung-Cheol Yun, Jeong-Jun Park, Tae-Jin Yun et al. Prolonged pericardial drainage using a soft drain reduces pericardial effusion and need for additional pericardial drainage following orthotopic heart transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016 Mar; 49 (Issue 3): 818–822. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv178>.
41. Meurin P, Tabet JY, Thabut G et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment for postoperative pericardial effusion: a multicenter randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152 (3): 137–143. doi: 10.7326/0003-4819-152-3-201002020-00004.
42. Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B et al. Colchicine for postoperative pericardial effusion: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Heart*. 2015; 101 (21): 1711–1716. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307827.
43. Jaussaud N, Boignard A, Durand M et al. Percutaneous drainage of postoperative pericardial effusion in cardiac surgery. *Journal of Interventional Cardiology*. 2012 Feb; 25 (1): 95–101. doi: 10.1111/j.1540-8183.2011.00680.x.

Статья поступила в редакцию 15.09.2020 г.
The article was submitted to the journal on 15.09.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-140-149

БРОНХИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

И.В. Пашков¹, М.Т. Беков¹, С.В. Готье^{1, 2}

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

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

Бронхиальные осложнения являются одной из основных причин тяжелого течения послеоперационного периода и неблагоприятных исходов у реципиентов донорских легких. Несмотря на относительно низкую частоту тяжелых форм бронхиальных осложнений, последние определяют высокую летальность, в то время как легкие формы бронхиальных осложнений без необходимого лечения значительно ухудшают функцию трансплантата и качество жизни реципиента, прогрессируя, приводят к жизнеугрожающим состояниям. Несмотря на обилие научных публикаций, существует потребность в систематизации подходов к диагностике и лечению бронхиальных осложнений на разных сроках после трансплантации, оценке роли обсервационной бронхоскопии и методов интервенционной бронхологии в профилактике, диагностике и лечении бронхиальных осложнений.

Ключевые слова: трансплантация легких, бронхиальные артерии, несостоятельность анастомоза, бронхиальные стенозы, бронхомалия, бронхиальное стентирование, интервенционная бронхология.

BRONCHIAL COMPLICATIONS AFTER LUNG TRANSPLANTATION

I.V. Pashkov¹, M.T. Bekov¹, S.V. Gautier^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Bronchial complications are among the main causes of impairing postoperative period and transplant failure. Severe bronchial complications are very rare but have a high mortality rate. Light forms decrease transplant function and while progressing can lead to life-threatening conditions without required treatment. Nowadays there is a huge necessity in classification of diagnostic and bronchial complications treatment on different terms after lung transplantation. Methods of observation bronchoscopy and interventional bronchology are allowing us to realize prevention, diagnostic and treatment bronchial complications.

Key words: lung transplantation, bronchial arteries, anastomotic dehiscence, bronchial stenosis, bronchomalacia, bronchial stenting, interventional bronchology.

История развития и эволюция подходов к терапии бронхиальных осложнений у реципиентов донорских легких носит драматический характер. Первая трансплантация легких предпринята J.D. Hardy et al. в 1963 году пациенту 58 лет по поводу центрального рака левого легкого. Состояние больного осложнилось обструктивной пневмонией, вызванной опухолью левой окклюзией левого главного бронха, эмфиземой

легких и хроническим гломерулонефритом. Учитывая явления дыхательной недостаточности на фоне выраженных эмфизематозных изменений, единственным возможным методом лечения была признана попытка трансплантации левого легкого.

11 июня 1963 года выполнена односторонняя трансплантация от донора после биологической смерти. Протокол иммуносупрессии включал: азотиоприн,

Для корреспонденции: Пашков Иван Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (495) 190-35-62. E-mail: dr.pashkov.ivan@gmail.com

Corresponding author: Ivan Pashkov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (495) 190-35-62. E-mail: dr.pashkov.ivan@gmail.com

преднизон, облучение средостения. Течение послеоперационного периода осложнилось несостоятельностью бронхиального анастомоза, потребовавшей продолжительной активной аспирации из левой плевральной полости. Пациент скончался на 18-е сутки после трансплантации от инфекционных осложнений и почечной недостаточности. На аутопсии в левой плевральной полости выявлена ограниченная эмпиема и несостоятельность бронхиального анастомоза в области мембранозной стенки протяженностью до 5 миллиметров [1].

В 1971 г. C. Bernard et al. провели третью в истории трансплантацию сердечно-легочного комплекса. Пациент скончался на 23-и сутки от сепсиса, на фоне эмпиемы плевры, развившейся в результате несостоятельности трахеального анастомоза [2].

В 1978 г. J.D. Cooper et al. выполнили первую трансплантацию правого легкого в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации. Пациент скончался на 18-й день. На аутопсии выявлен циркулярный некроз бронха трансплантата протяженностью до 2 см [3].

Период с 1963-го по 1978 г. характеризуется единичными сообщениями о проведенных трансплантациях. Из 38 наблюдений только 9 пациентов прожили более 2 недель после операции, и лишь один пациент был выписан из клиники. В подавляющем большинстве случаев причиной неблагоприятных исходов стала несостоятельность бронхиального или трахеального анастомоза [4].

В ходе научно-исследовательских и экспериментальных работ был установлен негативный эффект азатиоприна и высоких дозировок глюкокортикоидов на процессы репарации в области бронхиального анастомоза [5]. Внедрение в клиническую практику Циклоспорина А (Sandoz Pharmaceutical Company) значительно улучшило непосредственные результаты ТЛ, в том числе и за счет сокращения частоты несостоятельств бронхиальных анастомозов [6]. Также в качестве возможного решения проблемы была предложена оментопексия бронхиального анастомоза и использование другого пластического материала (межреберные мышцы, перикард) для его укрытия и усиления неоангиогенеза [7]. Реваскуляризация бронхиальных артерий легочного трансплантата позволила значительно сократить частоту ранних бронхиальных осложнений, однако на сегодняшний день этот метод не получил широкого распространения в силу своей технической сложности [8].

Установлена более низкая частота бронхиальных осложнений при трансплантации сердечно-легочного комплекса при сравнении с изолированной трансплантацией легкого, что объясняется не только сохранением кровоснабжения по бронхиальным артериям, но и сокращением времени ишемии легких в составе

сердечно-легочного трансплантата. На основании этих закономерностей в качестве решения проблемы несостоятельности бронхиальных анастомозов рассматривался принцип «домино», заключающийся в трансплантации сердечно-легочного комплекса пациенту, нуждавшемуся в изолированной ТЛ, в то время как сердце первого реципиента, при условии его сохранности, трансплантировалось пациенту № 2 [9, 10].

Двусторонняя трансплантация легких en-block с формированием трахеального анастомоза сопровождалась неприемлемо высокой частотой несостоятельств, что послужило причиной повсеместного отказа от этого метода [11].

Совершенствование хирургической техники, консервации донорских органов, подходов к медикаментозной иммуносупрессии значительно улучшили как непосредственные, так и отдаленные результаты трансплантации легких, что позволило сократить частоту бронхиальных осложнений с 60–80% в первый год после операции до 2–18%, минимизировав летальность до 2–4% [12–14]. Тем не менее бронхиальные осложнения у реципиентов донорских органов остаются одной из основных причин развития неблагоприятных исходов в разные сроки после трансплантации легких.

ЭТИОЛОГИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Известно, что кровоснабжение бронхиального дерева осуществляется бронхиальными артериями, берущими начало от аорты или межреберных артерий, и в меньшей степени за счет коллатерального кровоснабжения на уровне подслизистого слоя из русла легочной артерии. Одной из основных причин развития бронхиальных осложнений (БО) как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после трансплантации является пересечение бронхиальных артерий в ходе изъятия трансплантата. Современная общепринятая хирургическая техника не подразумевает их рутинной реконструкции, в результате чего кровоснабжение тканей дыхательных путей продолжает осуществляться только венозной кровью из русла легочной артерии через коллатерали подслизистого слоя, что приводит к развитию ишемии и дистрофических процессов, как в области анастомоза, так и на протяжении бронхиального дерева. Реваскуляризация бронхиальных артерий легочного трансплантата может рассматриваться в качестве метода профилактики БО в раннем послеоперационном периоде [15], однако роль этой техники в профилактике поздних БО достоверно не подтверждена [16].

Было установлено, что максимальное укорочение культы главного бронха трансплантата до 1–2 хрящевых полуколец от шпоры верхнедолевого бронха со-

крашает частоту развития несостоятельности бронхиального анастомоза с 11,1 до 2,6%. Кроме того, доказана важность деликатной диссекции области корня трансплантата и минимальной скелетизации культи бронха с целью сохранения лимфоидной, перикардиальной ткани и клетчатки, используемой в качестве пластического материала для укрытия линии швов, сохранения микроциркуляции, и коллатерального кровоснабжения тканей в области бронхиального анастомоза [17].

Реабилитация эффективного коллатерального кровоснабжения бронхиального дерева трансплантата происходит в сроки до 2–4 недель [8]. Установлен ряд факторов, влияющих на эти процессы, следовательно, способных усугублять явления ишемии и риски развития бронхиальных осложнений. Указанные факторы включают в себя:

- технику консервации донорских легких;
- ишемически-реперфузионное повреждение легочного трансплантата;
- первичную дисфункцию легочного трансплантата;
- отторжение;
- инфекционно-воспалительные изменения;
- длительную ИВЛ с высокими значениями ПДКВ.

Доказано, что использование для консервации донорских легких растворов декстранов с низкой концентрацией калия (из расчета 60 мл/кг) с добавлением в перфузат простогландина Е при проведении ante- и ретроградной перфузии не только позволяют добиться продления сроков безопасного хранения (консервации) донорского органа до 12–14 часов, а по данным отдельных публикаций и в эксперименте до 22–25 часов, но и снизить частоту развития БО [18].

С другой стороны, высказываются противоречивые мнения об отсутствии достоверных различий в частоте БО в зависимости от продолжительности ишемии легочного трансплантата [19], как и о большей вероятности развития БО со стороны трансплантата, имплантированного во вторую очередь при двулегочной трансплантации [20].

Ишемические нарушения и воспалительные изменения, эпизоды острого отторжения приводят к отеку слизистой и подслизистого слоя дыхательных путей, что влечет за собой рост сосудистого сопротивления на микроциркуляторном уровне. Ишемические нарушения могут усиливаться вследствие редукции легочного кровотока на фоне гипотензии, снижения сердечного выброса, применения вазопрессоров [21].

Первичная дисфункция легочного трансплантата, проявляющаяся в виде интерстициального отека, повреждения альвеолярно-капиллярного барьера, шунтирования и редукции легочного кровотока, усугубляет явления ишемии бронхиальных тканей. Первичная дисфункция обуславливает потребность

в продленной искусственной вентиляции легких, зачастую в жестких режимах (высокие значения ПДКВ), что создает дополнительные риски развития БО [22].

Эпизоды острого отторжения приводят к повреждению альвеолярного эпителия, сосудистого эндотелия, что в последующем повышает риски развития бронхиальных стенозов в течение первого года после трансплантации [23].

На заре развития трансплантации легких мнение о негативном влиянии высоких доз кортикостероидов на процессы репарации в области бронхиального анастомоза было общепринятым, а применение кортикостероидов до трансплантации рассматривалось в качестве противопоказаний к операции [24]. На сегодняшний день мнение большинства авторов представлено диаметрально противоположными взглядами, отмечающими положительные эффекты в виде уменьшения частоты и интенсивности формирования эндобронхиальной грануляционной ткани и снижения риска развития отторжения [12, 25].

Эффекты ингибиторов пролиферативного сигнала (Эверолимус), проявляющиеся в отношении эндотелиальных, гладкомышечных клеток, фибробластов, доказанно снижают частоту и скорость прогрессирования хронического отторжения в форме синдрома облитерирующего бронхиолита. Эти же эффекты лежат в основе принципов комбинированного лечения бронхиальных стенозов сочетанием методов эндоскопической бронхопластики и назначением Эверолимуса на длительный срок. С другой стороны, антипролиферативные эффекты могут привести к катастрофическим последствиям в виде развития несостоятельности бронхиального анастомоза в ранние сроки после трансплантации. Это обстоятельство делает возможным назначение четырехкомпонентной схемы иммуносупрессии в сроки не ранее чем через 3 месяца после трансплантации [26].

Наряду с ишемией большую роль в развитии бронхиальных осложнений играет инфицирование дыхательных путей. Некротические изменения слизистой бронхиального дерева как в области анастомоза, так и на протяжении, медикаментозная иммуносупрессия, непосредственный контакт трансплантированного органа с окружающей средой, отсутствие эффективного мукоцилиарного клиренса, ослабление кашлевого рефлекса в совокупности создают благоприятные условия для персистирования инфекции в дыхательных путях. Особое значение в этом контексте приобретает грибковая инфекция, развивающаяся с частотой 15–35%, представленная в 80% случаев грибами рода *Aspergillus* и *Candida* [27]. Наиболее агрессивный вид грибковой инфекции – грибы рода *Aspergillus*, проявляет себя в форме псевдомембранозного или некротического *Aspergillus*-

ассоциированного трахеобронхита, инвазивного легочного аспергиллеза. Летальность при развитии генерализованной грибковой инфекции, особенно в случае инвазивных форм, достигает 100% [28].

В отдельных исследованиях доказано, что хроническое инфицирование высоковирулентной полирезистентно грамотрицательной микрофлорой (*P. aeruginosa*, *B. cepacia*) увеличивает частоту развития бронхиальных осложнений на 29% [29].

Медикаментозная иммуносупрессия является фактором риска развития оппортунистической инфекции (*P. carinii*; *Aspergillosis*, CMV). Вероятность развития пневмоцистной пневмонии у пациентов, не получающих соответствующей противомикробной терапии, составляет более 80% [30]. Разрушительные последствия инфицирования и развития оппортунистических инфекций учитываются в стандартной схеме антимикробной профилактики у реципиентов легких.

Установлено, что продолжительная ИВЛ (50–70 часов и более), высокие значения положительного давления конца выдоха приводят к повреждению бронхиальной слизи и бронхиальной стенки в области анастомоза, а также ассоциированы с высокими рисками инфекционных осложнений [17, 29].

Утверждается, что выполнение «телескопического» бронхиального анастомоза в 48% случаев осложняется развитием бронхиальных стенозов, в сравнении с которыми анастомоз «конец в конец» показывает меньшую частоту подобных осложнений и является более предпочтительным [16].

Не менее важна техника хирургического шва. Общепринятой является техника комбинированного бронхиального анастомоза с формированием непрерывного обвивного шва мембранозной части бронха и одиночного узлового шва хрящевой части бронха. Отдельными авторами для эффективного сопоставления хрящевых полуколец рекомендуется выполнение 8-образных швов, что позволяет минимизировать число возможных осложнений со стороны бронхиального анастомоза с 18,1 до 2,3% [13].

Несмотря на продолжительность дискуссий о преимуществах той или иной хирургической техники и варианта бронхиального анастомоза, единое мнение до сих пор не достигнуто и выбор определяется непосредственными условиями операции, собственным опытом и предпочтениями хирурга. В отдельных случаях выполнение бронхиального телескопического анастомоза является необходимой мерой для компенсации разницы в диаметре бронха донора и реципиента.

КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Несостоятельность бронхиального анастомоза

Ишемические нарушения в бронхиальных тканях трансплантата приводят к десквамации бронхиального эпителия и развитию анастомозита разной степени выраженности. Наиболее тяжелая форма, некротический анастомозит – состояние, потенциально угрожающее развитием несостоятельности бронхиального анастомоза.

Несостоятельность бронхиального анастомоза (НБА) – нарушение целостности, герметичности шва бронхиального анастомоза в результате некротических изменений, распространяющихся на всю толщину стенки культи бронха трансплантата, приводящее как к образованию ограниченных по протяженности дефектов, так и к полному разобщению анастомоза. Развивается с частотой от 1 до 10%, в сроки от 1 до 4 недель после трансплантации и сопровождается высоким уровнем летальности [12]. Клиническая картина различается в зависимости от степени и протяженности несостоятельности.

В отдельных случаях несостоятельность ведет себя латентно, без ярких клинических проявлений и диагностируется в ходе рутинной бронхоскопии. КТ органов грудной клетки является высокочувствительным методом диагностики НБА, позволяющим как непосредственно визуализировать дефект бронхиальной стенки, так и выявить его по косвенным признакам в виде ограниченного перибронхиального скопления воздуха.

Развитие некротического анастомозита не является абсолютным предиктором развития НБА, однако делает обязательным проведение регулярных обзорных и санационных бронхоскопий для мониторинга изменений.

Сам по себе факт выявления несостоятельности бронхиального анастомоза не является показанием к экстренному оперативному вмешательству. Тактика определяется протяженностью дефекта, клинической картиной и эффективностью консервативной терапии. При дефекте менее 25% окружности анастомоза в отсутствие клинических проявлений придерживаются выжидательной тактики; при дефекте размером больше 25% окружности или при наличии симптоматики предпринимаются интервенционные бронхоскопические или хирургические реконструктивные вмешательства [31].

В случае развития ограниченной по протяженности несостоятельности рекомендуется имплантация самораскрывающегося металлического стента. Выбор варианта стента является предметом дискуссии, однако большинство авторов склоняются к целесооб-

разности имплантации не препятствующих процессу неопителизации непокрытых нитиноловых стентов на срок 6–8 недель [12, 32]. Покрытые стенты препятствуют эффективному мукоцилиарному клиренсу слизистой дыхательных путей, создавая благоприятные условия для инфекционной колонизации области анастомоза [33, 34]. Ограничение сроков имплантации обусловлено риском прорастания непокрытого стента грануляционной тканью вплоть до его полной окклюзии, что значительно осложняет последующее его удаление, потенциально угрожая образованием вторичного дефекта еще большего размера, чем исходный [32, 33].

В литературе опубликованы отдельные наблюдения эффективной терапии несостоятельности бронхиального анастомоза малой протяженности путем инстилляций на область дефекта хирургического клея на основе фибрина или цианоакрилата [35, 36]. В случае неэффективности консервативных и малоинвазивных способов лечения предпринимаются попытки ушивания дефекта с дополнительным укрытием линии шва собственными тканями реципиента с сохраненным кровообращением (межреберные мышцы, перикард, прядь большого сальника на питающей ножке), выполняются реконструктивные бронхопластические операции. При невозможности реконструкции или в случае развития повторной несостоятельности, если позволяет статус пациента, выполняется трансплантатэктомия.

Бронхиальные свищи

Бронхиальные свищи – патологическое сообщение просвета бронха с анатомически близкими структурами или полостями, в зависимости от которых подразделяются на бронхоплевральные, бронхомедиастинальные и бронховаскулярные.

Бронхоплевральные свищи развиваются в раннем послеоперационном периоде и типично ассоциированы с 12% случаев несостоятельности бронхиальных анастомозов [36]. Для клинической картины характерно развитие пневмоторакса, длительно персистирующего, несмотря на постоянную активную аспирацию из плевральной полости, подкожной эмфиземы. Наличие непосредственного сообщения плевральной полости с просветом бронха приводит к развитию эмпиемы плевры, с исходом в сепсис. Диагностическая и терапевтическая тактика идентична соответствующим подходам в случае несостоятельности бронхиального анастомоза, что равнозначно и для бронхомедиастинальных свищей [36, 37].

Бронховаскулярный свищ – редкое осложнение, описанное в единичных наблюдениях [38]. В первую очередь ассоциирован с несостоятельностью БА на фоне персистирующей бронхиальной, чаще

всего грибковой инфекции (*Aspergillus*, *Candida*). В опубликованных наблюдениях в развитие бронховаскулярных свищей вовлекались: аорта, легочные артерии, непарная вена, левое предсердие. Формирование бронховаскулярного свища приводит к развитию аррозивного, зачастую фатального легочного кровотечения. Описаны наблюдения развития воздушной эмболии [39]. Единичные публикации демонстрируют случаи спасения пациента при выполнении трансплантатэктомии или резекции легочного трансплантата различного объема [40].

Несостоятельность бронхиального анастомоза и бронхиальные свищи по срокам возникновения относятся к ранним бронхиальным осложнениям, развивающимся в сроки до 3 месяцев после трансплантации легких. Для сроков более трех месяцев характерны бронхиальные осложнения:

- бронхиальные стенозы;
- эндобронхиальные гипергрануляции;
- бронхомаляция.

Бронхиальные стенозы

Бронхиальные стенозы (БС) – фиксированное, независимое от акта дыхания, стойкое сужение диаметра просвета бронхов, развивающееся преимущественно в результате рубцовых изменений с частотой 1,6–32%. БС могут развиваться в любые отдаленные сроки после ТЛ, однако наиболее часто в течение первых 2–9 месяцев после трансплантации. В зависимости от локализации относительно бронхиального анастомоза классифицируются на центральные и периферические стенозы. Центральные локализуются непосредственно в области анастомоза или вблизи него, но не дальше 2 см. По разным оценкам, наблюдаются в 12–40%. Дистальные бронхиальные стенозы локализуются более чем в 2 см от бронхиального анастомоза и регистрируются у 2,5–3% реципиентов [41]. Наиболее тяжелой формой периферического бронхиального стеноза является синдром исчезающего промежуточного бронха, развивающийся с частотой около 2%. Установлено, что медиана выживаемости реципиентов донорских легких после установления диагноза синдрома исчезающего промежуточного бронха составляет около 25 месяцев [42].

Клиническая картина характеризуется одышкой, кашлем, наличием хрипов, в крайней форме развитием обструктивной пневмонии. Оценка ФВД демонстрирует обструктивные паттерны дыхания. В зависимости от степени стеноза состояние может протекать бессимптомно. В отдельных случаях до 50% обструкции просвета бронха могут быть случайной находкой при диагностической бронхоско-

пии. Диагноз ставится на основании характерной эндоскопической и КТ-картины.

Лечебная тактика носит последовательный характер. Терапия первой линии включает методы интервенционной бронхологии по возрастанию степени инвазивности: баллонная дилатация, электро- и аргоно-плазменная коагуляция, криотерапия, имплантация бронхиальных стентов. Представленные методы используются как самостоятельно, так и в комбинации.

Баллонная дилатация (баллонная бронхопластика) особенно предпочтительна в случае развития обструктивной пневмонии в результате формирования рубцового стеноза. В 26% случаев благодаря баллонной бронхопластике удастся достичь устойчивого результата без необходимости имплантации стента в последующем. В остальных случаях рекомендуется провести не менее 2 попыток бужирования бронхиального стеноза до принятия решения об имплантации бронхиального стента [37].

В случае развития рестеноза после повторных попыток баллонной бронхопластики показана имплантация бронхиального стента [43].

Выбор вида стента остается предметом дискуссии и конкретной клинической ситуации. Основное преимущество силиконовых стентов (СС) (типа Дюмона) заключается в легком удалении даже после продолжительных сроков имплантации. Недостаток – в необходимости проведения ригидной бронхоскопии для его установки.

Металлический стент, несмотря на удобство имплантации, в частности возможность имплантации через рабочий канал видеобронхоскопа, имеет ограниченные показания к применению в связи с риском прорастания грануляционной тканью, что ограничивает сроки безопасного использования до 3–4 недель, приводя в противном случае к механическим повреждениям при попытках его удаления.

Комбинированные (гибридные) стенты, производимые из нитинола (сплав титана и никеля) и покрытые полимерной оболочкой, обладая всеми преимуществами металлических (удобство имплантации) и силиконовых стентов (простота и атравматичность удаления), на сегодняшний день являются вариантом выбора. Перспективным направлением в терапии бронхиальных стенозов является использование биодеградируемых стентов и стентов с лекарственными покрытиями [44]. Несмотря на длительное существование бронхиального стентирования как терапевтической опции при трансплантации легких, на сегодняшний день преимущество тех или иных стентов в рамках рассмотренных задач в рандомизированных исследованиях не установлено.

Неправильный подбор стента, продолжительные сроки имплантации в 50% случаев сопровождаются

развитием осложнений. Наиболее часто происходит миграция стента, пристеночное и пограничное разрастание грануляций ткани, а в случае с непокрытыми стентами и их прорастание вплоть до полной окклюзии, обтурация просвета густым бронхиальным отделяемым [45].

Рекомендованная продолжительность имплантации силиконового или комбинированного стента в среднем составляет 6–8 месяцев, по истечении которых возможно полное разрешение рубцового стеноза в результате ремоделирования бронха. Отдельные наблюдения демонстрируют сроки безопасной имплантации бронхиальных стентов до 7 лет [46]. Установлено, что медиана выживаемости пациентов после стентирования бронхов составляет 82 месяца против 22 у пациентов после изолированной баллонной бронхопластики [47].

Эндобронхиальные гипергрануляции

Развитие эндобронхиальных гипергрануляций (ЭГ) угрожает нарушением вентиляции легких в связи с риском обструкции дыхательных путей. Гиперпластические грануляционные разрастания типично образуются в области бронхиального анастомоза в сроки до 3–4 месяцев после трансплантации легких, что, по разным оценкам, в 7–24% случаев приводит к развитию клинически значимой обструкции. Рост грануляционной ткани также может провоцироваться травматизацией слизистой дыхательных путей в ходе эндоскопических манипуляций, лазерной коагуляции электрохирургических манипуляций, постановки бронхиальных стентов. Инфицирование грибковой флорой в области бронхиального анастомоза – признанный фактор риска избыточного развития грануляционной ткани [21, 48].

Подходы к терапии эндобронхиальных гипергрануляций носят противоречивый характер. Решающим фактором при выборе тактики является степень обструкции. Выжидательная тактика рекомендуется при выявлении участков грануляций, перекрывающих до 25% просвета бронха и при отсутствии клинической картины. Закономерно возникает вопрос о целесообразности ожидания, т. е. отсутствие лечения неизбежно приведет к продолженному росту грануляционной ткани. В случае обструкции просвета бронха более чем на 25% или при наличии продуктивной симптоматики показано их удаление [31].

Лечение эндобронхиальных гипергрануляций осуществляется методами интервенционной бронхологии. Механическое удаление грануляционной ткани биопсийными щипцами в ходе проведения гибкой эндоскопии имеет преимущества в сравнении с электрохирургическими методами лечения, при использовании которых излишняя травматизация

стенки бронха может приводить к воспалительным изменениям и провоцировать дальнейший рост грануляционной ткани. Перспективным направлением в терапии гипергрануляций является криотерапевтическое воздействие в сочетании с механическим удалением замороженных тканей, что сопровождается меньшей частотой рецидивов. Несмотря на многообразие способов лечения, повторное развитие эндобронхиальных гипергрануляций, по разным данным, происходит в 10–50% случаев [12, 14, 37].

Учитывая высокую частоту рецидивов рубцовых стенозов и эндобронхиальных грануляций, предлагаются новые методы и терапевтические подходы. В качестве возможных вариантов лечения предлагается проведение брахитерапии [49], фотодинамической терапии [50]. Перспективным направлением является локальное использование противоопухолевых, антипролиферативных средств. Митомицин С ингибирует пролиферацию фибробластов и применяется в виде кратковременной аппликации тампона с раствором (концентрация 0,1–1 мг/мл, в среднем 0,4 мг/мл) продолжительностью 2–5 мин на участок бронхиальной стенки после удаления грануляционной ткани или на область рубцового стеноза [51].

Имеются данные об эффективности комбинации методов интервенционной бронхологии с назначением ингибиторов пролиферативного сигнала (m-TOR ингибиторов), однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении [52].

При отсутствии эффекта от рассмотренных консервативных, малоинвазивных методов и их комбинаций при лечении бронхиальных стенозов вынужденно прибегают к реконструктивным и бронхопластическим хирургическим вмешательствам, к резекции легочного трансплантата в различном объеме [53, 54].

Бронхомаляция

Бронхомаляция (БМ), или экспираторный коллапс дыхательных путей – состояние, при котором выдох сопровождается уменьшением диаметра просвета бронха более чем на 50%, что происходит в результате утраты хрящевым каркасом бронхов опорной функции, гипотонии миоэластических элементов. Локализуется преимущественно в области бронхиального анастомоза и дистальных дыхательных путях [12, 14, 37] что, в зависимости от степени выраженности, может приводить к нарушению условия вентиляции.

Развитие бронхомаляции наблюдается в 1–4% случаев в сроки до 4 месяцев после ТЛ. Этиология малоизучена, предполагается ассоциация БМ с ишемическими повреждениями, персистирующей инфекцией, режимами иммуносупрессии. Класси-

фицируется в зависимости от локализации на перибронхиальную (в границах 1 см от линии анастомоза) и дистальную БМ [12, 37].

Клиническая картина включает в себя одышку, больше в лежачем положении, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, затруднение в отхаркивании мокроты, рецидивирующие инфекционные атаки, хронический кашель «лающего» характера.

Инструментальная диагностика основывается на оценке динамического экспираторного изменения диаметра бронхов при проведении КТ органов грудной клетки или бронхоскопии [37].

Современные подходы к терапии бронхомаляции, направленные на снижение выраженности симптомов заболевания и улучшение качества жизни, включают консервативные подходы, малоинвазивные эндоскопические методы и способы хирургической коррекции. При отсутствии симптоматики, когда бронхомаляция является случайной диагностической находкой, терапия не показана. В качестве консервативного способа лечения применяется неинвазивная вентиляция легких, препятствующая развитию коллапса дыхательных путей за счет положительного давления конца выдоха. Данный метод является начальным этапом терапии бронхомаляции, направлен на уменьшение одышки, приступообразного кашля, улучшение отхождения мокроты, что позволяет компенсировать выраженность симптомов и проводится преимущественно в ночное время или по требованию. В случае выраженности симптомов, частых инфекционных обострений, постоянной зависимости от НВЛ выполняется имплантация стента. Вариантом выбора в этом случае является стент Дюмона, или комбинированный нитиновый стент. Стент создает жесткий каркас, препятствующий экспираторному коллапсу участка дыхательных путей, снижая проявления симптоматики, улучшая качество жизни больного. При локализации участка маляции на уровне главных бронхов возникает необходимость в использовании Y-, или J-образных стентов, эффективная фиксация которых в просвете дыхательных путей достигается за счет трахеального сегмента стента. Постановка стента осуществляется в расчете на ремоделирование участка бронха, что оценивается после его удаления в сроки через 6–8 месяцев. По мнению отдельных авторов, оптимальная продолжительность имплантации силиконового стента составляет 9–12 месяцев [47]. В случае отсутствия ремоделирования области бронхомаляции вынужденно прибегают к повторному стентированию на длительный срок или к хирургической коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение количества пациентов, перенесших трансплантацию легких, рост продолжительности их жизни закономерно приводят к увеличению количества бронхиальных осложнений, диагностируемых в разные сроки после операции. Обсервационная бронхоскопия и интервенционная бронхология являются важной составляющей мультидисциплинарного подхода наблюдения за реципиентами донорских легких. Своевременная диагностика и оперативная, малоинвазивная коррекция бронхиальных осложнений позволяют избежать развития хронической дисфункции, снижения качества и сокращения продолжительности жизни реципиентов после трансплантации легких.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hardy JD, Watts RW, Martin LD, George RW. Lung homotransplantation in man: report of the initial case. *Jama*. 1963; 186 (12): 1065–1074. doi: 10.1001/jama.1963.63710120001010.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *New England Journal of Medicine*. 1982; 306 (10): 557–564. doi: 10.1056/NEJM198203113061001.
- Nelems JM, Duffin J, Glynn MFX, Brebner J, Scott AA, Cooper JD. Extracorporeal membrane oxygenator support for human lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1978; 76 (1): 28–32. doi: 10.1016/S0022-5223(19)40929-X.
- Benfield JR, Wain JC. The history of lung transplantation. *Chest surgery clinics of North America*. 2000; 10 (1): 189. PMID: 10689537.
- Lima O, Cooper JD, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Luk SC et al. Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1981; 82 (2): 211–215. doi: 10.1016/S0022-5223(19)39357-2.
- Saunders NR, Egan TM, Chamberlain D, Cooper JD. Cyclosporine and bronchial healing in canine lung transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1984; 88 (6): 993–999. doi: 10.1016/S0022-5223(19)35415-7.
- Dubois P, Choiniere L, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 1984; 38 (3): 211–214. doi: 10.1016/S0003-4975(10)62239-4.
- Tong MZ, Johnston DR, Pettersson GB. The role of bronchial artery revascularization in lung transplantation. *Thoracic surgery clinics*. 2015; 25 (1): 77–85. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.09.004.
- Cooper JD. Dominoes-pragmatism or piracy? *Transplant International*. 1991; 4 (1): 1–2. doi: 10.1007/BF00335507.
- Klepetko W, Wollenek G, Laczkovics A, Laufer G, Wolner E. Domino transplantation of heart-lung and heart: an approach to overcome the scarcity of donor organs. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1991; 10 (1): 129–131. PMID: 2007165.
- Vanderhoeft P, Dubois A, Lauvau N, de Francquen P, Carpentier Y, Rocmans P et al. Block allotransplantation of both lungs with pulmonary trunk and left atrium in dogs. *Thorax*. 1972; 27 (4): 415–419. doi: 10.1136/thx.27.4.415.
- Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proceedings of the American thoracic society*. 2009; 6 (1): 79–93.
- Van Berkel V, Guthrie TJ, Pur V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA et al. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. *The Annals of thoracic surgery*. 2011; 92 (1): 316–321. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.031.
- Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz PB, Hillinger S, Eich C et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2009; 35 (2): 293–298. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.035.
- Pettersson GB, Karam K, Thuita L, Johnston DR, McCurry KR, Kapadia SR et al. Comparative study of bronchial artery revascularization in lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013; 146 (4): 894–900. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.04.030.
- Garfein ES, McGregor CC, Galantowicz ME, Schulman LL. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation. *Annals of transplantation*. 2000; 5 (1): 5–11. PMID: 10850603.
- Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation: an analysis of 348 bronchial anastomoses. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995; 110 (5): 1424–1433. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70065-X.
- Chen CZ, Gallagher RC, Ardery P, Dyckman W, Donabue S, Low HB. Retrograde flush and cold storage for twenty-two to twenty-five hours lung preservation with and without prostaglandin E1. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1997; 16 (6): 658–666. PMID: 9229296.
- Schmid RA, Boehler A, Speich R, Frey HR, Russi EW, Weder W. Bronchial anastomotic complications fol-

- lowing lung transplantation: still a major cause of morbidity? *European Respiratory Journal*. 1997; 10 (12): 2872–2875.
20. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2001; 19 (4): 381–387. doi: 10.1016/S1010-7940(01)00619-4.
 21. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018; 37 (5): 548–563. doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1309.
 22. Snell GI, Yusef RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A et al. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction, part I: definition and grading – a 2016 consensus group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 36 (10): 1097–1103. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.021.
 23. Castleberry AW, Worni M, Kuchibhatla M, Lin SS, Snyder LD, Shofer SL et al. A comparative analysis of bronchial stricture after lung transplantation in recipients with and without early acute rejection. *The Annals of thoracic surgery*. 2013; 96 (3): 1008–1018. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.104.
 24. Schäfers HJ, Wagner TOF, Demertzis S, Hamm M, Wahlers T, Cremer J et al. Preoperative corticosteroids: a contraindication to lung transplantation? *Chest*. 1992; 102 (5): 1522–1525. doi: 10.1378/chest.102.5.1522.
 25. McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2006; 25 (1): 67–74. doi: 10.1016/j.healun.2005.07.012.
 26. De Pablo A, Santos F, Sole A, Borro JM, Cifrian JM, Laporta R et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplantation Reviews*. 2013; 27 (1): 9–16. doi: 10.1016/j.trre.2012.11.001.
 27. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplantation reviews*. 2008; 22 (2): 89–104. doi: 10.1016/j.trre.2007.12.007.
 28. Felton TW, Roberts SA, Isalska B, Brennan S, Philips A, Whiteside S et al. Isolation of *Aspergillus* species from the airway of lung transplant recipients is associated with excess mortality. *Journal of Infection*. 2012; 65 (4): 350–356. doi: 10.1016/j.jinf.2012.07.008.
 29. Choong CK, Sweet SC, Zoole JB, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ et al. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006; 131 (1): 198–203. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.06.053.
 30. Kramer MR, Stoehr C, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in heart-lung and lung transplantation – how effective and for how long? *Transplantation*. 1992; 53 (3): 586–589.
 31. Varela A, Hoyos L, Romero A, Campo-Cañaveral JL, Crowley S. Management of bronchial complications after lung transplantation and sequelae. *Thoracic surgery clinics*. 2018; 28 (3): 365–375. doi: 10.1016/j.thor-surg.2018.04.006.
 32. Chhajed PN, Tamm M. Uncovered metallic stents for anastomotic dehiscence after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005; 24 (9): 1447–1448. doi: 10.1016/j.healun.2004.08.004.
 33. Mughal MM, Gildea TR, Murthy S, Pettersson G, DeCamp M, Mehta AC. Short-term deployment of self-expanding metallic stents facilitates healing of bronchial dehiscence. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; 172 (6): 768–771. doi: 10.1164/rccm.200410-1388OC.
 34. Maloney JD, Weigel TL, Love RB. Endoscopic repair of bronchial dehiscence after lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2001; 72 (6): 2109–2111. doi: 10.1016/S0003-4975(01)02698-4.
 35. Chang CC, Hsu HH, Kuo SW, Lee YC. Bronchoscopic gluing for post-lung-transplant bronchopleural fistula. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2007; 31 (2): 328–330. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.11.002.
 36. Khan NU, Al-Aloul M, Khasati N, Machaal A, Leonard CT, Yonan N. Extracorporeal membrane oxygenator as a bridge to successful surgical repair of bronchopleural fistula following bilateral sequential lung transplantation: a case report and review of literature. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2007; 2 (1): 1–6. doi: 10.1186/1749-8090-2-28.
 37. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. *Thoracic surgery clinics*. 2015; 25 (1): 55–75. doi: 10.1016/j.thor-surg.2014.09.008.
 38. Knight J, Elwing JM, Milstone A. Bronchovascular fistula formation: a rare airway complication after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2008; 27 (10): 1179–1185. doi: 10.1016/j.healun.2008.06.013.
 39. Karmy-Jones R, Vallieres E, Culver B, Raghu G, Wood DE. Bronchial-atrial fistula after lung transplant resulting in fatal air embolism. *The Annals of thoracic surgery*. 1999; 67 (2): 550–551. doi: 10.1016/S0003-4975(98)01242-9.
 40. Rea F, Marulli G, Loy M, Bortolotti L, Giacometti C, Schiavon M et al. Salvage right pneumonectomy in a patient with bronchial-pulmonary artery fistula after bilateral sequential lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2006; 25 (11): 1383–1386. doi: 10.1016/j.healun.2006.09.013.
 41. Thistlethwaite PA, Yung G, Kemp A, Osbourne S, Jamieson SW, Channick C et al. Airway stenoses after lung transplantation: incidence, management, and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008; 136 (6): 1569–1575. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.08.021.

42. Souilamas R, Wermert D, Guillemain R, Reynaud P, Hernigou A, Hyune I et al. Uncommon combined treatment of nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2008; 15 (1): 54–55. doi: 10.1097/LBR.0b013e318162c415.
43. De Gracia J, Culebras M, Alvarez A, Catalán E, De la Rosa D, Maestre J et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respiratory medicine*. 2007; 101 (1): 27–33. doi: 10.1016/j.rmed.2006.04.019.
44. Lischke R, Pozniak J, Vondrys D, Elliott MJ. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *European journal of cardiothoracic surgery*. 2011; 40 (3): 619–624. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.12.047.
45. Sundset A, Lund MB, Hansen G, Bjørtuft Q, Kongerud J, Geiran OR. Airway complications after lung transplantation: long-term outcome of silicone stenting. *Respiration*. 2012; 83 (3): 245–252. doi: 10.1159/000334905.
46. Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez JP, Vergnon JM, Venuta F. Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *Journal of Bronchology*. 1996; 3: 6–10.
47. Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ, Channick CL, Santacruz JF, Mehta AC et al. The diagnosis and management of airway complications following lung transplantation. *Chest*. 2017; 152 (3): 627–638. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.021.
48. Nathan SD, Shorr AF, Schmidt ME, Burton NA. Aspergillus and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients. *Chest*. 2000; 118 (2): 403–407. doi: 10.1378/chest.118.2.403.
49. Madu CN, Machuzak MS, Sterman DH, Musani A, Ahya V, McDonough J et al. High-dose-rate (HDR) brachytherapy for the treatment of benign obstructive endobronchial granulation tissue. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2006; 66 (5): 1450–1456. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.011.
50. Sonett JR, Keenan RJ, Ferson PF, Griffith BP, Landreneau RJ. Endobronchial management of benign, malignant, and lung transplantation airway stenoses. *The Annals of thoracic surgery*. 1995; 59 (6): 1417–1422. doi: 10.1016/0003-4975(95)00216-8.
51. Veen EJ, Dikkers FG. Topical use of MMC in the upper aerodigestive tract: a review on the side effects. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2010; 267 (3): 327–334. PMID: PMC2811249.
52. Nechaev N, Inozemtsev A, Golovinskiy S, Poptsov V, Gautier S. Bronchial stenosis treatment after lung transplantation. *European Respiratory Journal*. 2017; 50 (61): 2461. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2461.
53. Marulli G, Loy M, Rizzardi G, Calabrese F, Feltracco P, Sartori F et al. Surgical treatment of posttransplant bronchial stenoses. *Transplantation proceedings*. 2007; 39 (6): 1973–1975. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.05.021.
54. Paulson EC, Singhal S, Kucharczuk JC, Sterman DH, Kaiser LR, Marshall MB. Bronchial sleeve resection for posttransplant stricture. *The Annals of thoracic surgery*. 2003; 76 (6): 2075–2076. doi: 10.1016/S0003-4975(03)00762-8.

Статья поступила в редакцию 31.08.2020 г.
The article was submitted to the journal on 31.08.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-150-156

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СОЗДАНИИ БЕСКЛЕТОЧНЫХ АЛЛО- И КСЕНОТКАНЕЙ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ СТРУКТУР СЕРДЦА

С.И. Бабенко, Р.М. Муратов, М.Н. Соркомов

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

Тканевая инженерия обладает значительным потенциалом для решения проблем долговечности биологических тканей при использовании в реконструктивной хирургии структур сердца и сосудов. В целях получения биоматериала, морфологически и функционально близкого к поврежденной ткани сердца человека, была предложена технология децеллюляризации. В обзоре рассматриваются различные аспекты и модели децеллюляризации биологических тканей, в том числе современная технология использования сверхкритического диоксида углерода как наиболее экологичного и перспективного метода.

Ключевые слова: клапан сердца, тканевая инженерия, децеллюляризация, сверхкритический диоксид углерода.

CURRENT TRENDS IN THE CREATION OF CELL-FREE ALLO- AND XENOTISSUES FOR RECONSTRUCTION OF HEART STRUCTURES

S.I. Babenko, R.M. Muratov, M.N. Sorcomov

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Tissue engineering has significant potential for solving the problems of durability of biological tissues when used in cardiac and vascular reconstructive surgery. A decellularization technology has been proposed for obtaining a biomaterial, morphologically and functionally similar to the damaged human heart tissue. This review discusses various aspects and models of biological tissue decellularization, including the modern technology of using supercritical carbon dioxide as the most eco-friendly and promising method.

Keywords: heart valve, tissue engineering, decellularization, supercritical carbon dioxide.

Биологические протезы используются в сердечно-сосудистой хирургии с начала 1960-х годов прошлого века, когда трупный аортальный клапан D. Ross, B. Barratt-Boyes в 1962 году пересадили в ортотопическую позицию. В 1968 году А. Carpentier для химической обработки биологической ткани начал использовать глутаровый альдегид и выполнил протезирование аортального клапана каркасным биопротезом. Сегодня свиные аортальные и бычьи перикардальные протезы широко используются во всем мире, в том числе и без каркаса. Приблизительно 275 000 искусственных клапанов сердца имплантируется по всему миру ежегодно, из которых примерно

половина – механические, а половина – биологические, что свидетельствует о все более широком использовании биопротезов в последние десятилетия. Однако механические и биологические протезы имеют некоторые ограничения, такие как инфекция, риск тромбоза, необходимость в приеме антикоагулянтов в течение всей жизни (механические) или ограниченная долговечность (биологические). Аллотрансплантат (аллогraft) является альтернативой механическим или биологическим протезам и имеет некоторые преимущества. Гомовитальные (взятые из живого сердца) и криоконсервированные аллотрансплантаты состоят из жизнеспособной

Для корреспонденции: Соркомов Максим Ньюгустанович. Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135. Тел. (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

Corresponding author: Maxim Sorcomov. Address: 135, Rublevskoe shosse, Moscow, 121552, Russian Federation. Phone: (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

ткани, относительно устойчивой к заражению и с отличными гемодинамическими свойствами. С другой стороны, жизнеспособность чужеродных клеток вызывает иммунный ответ, что, возможно, приводит к более поздней, но все же дегенерации клапана. В то же время стерилизованные антибиотиками клапаны аллографта имеют ограниченную долговечность из-за недостатка живых клеток внутри матрикса [9].

Для снижения иммунного ответа и отторжения ксенотрансплантата чаще всего используется глутаровый альдегид [4–6, 15, 25]. Хотя обработка ткани приводит к снижению ее иммуногенности, главным нежелательным компонентом остается цитотоксичность и склонность к кальцификации. Кальцификация играет главную роль в дегенеративной дисфункции биопротезов сердечных клапанов, а она, в свою очередь, инициируется главным образом остаточными мертвыми клетками вследствие обработки глутаровым альдегидом. Механизм включает реакцию кальцийсодержащей внеклеточной жидкости с мембрано-связанным фосфором, что приводит к образованию минеральных отложений фосфата кальция. Кроме того, кальцификацию ускоряют такие известные факторы, как молодой возраст реципиента и повышенное механическое напряжение створок биопротеза. Створки клапана подвергаются повторяющимся циклам раскрытия и закрытия около миллиарда раз в течение жизни. Таким образом, объяснимы структурные изменения и нативного клапана, которые возникают с возрастом в виде провисания створок, приводящего к недостаточности или кальцинозу створок, который приводит к стенозу.

Биологические ткани, состоящие из внеклеточного матрикса, используются в реконструктивной хирургии и все чаще находят применение в регенеративной медицине для замены органов и тканей. Биоинженерные клапаны, полученные из бесклеточных ксенотканей или децеллюляризованной ткани нативных клапанов, могут стать лучшей альтернативой механическим и классическим биологическим протезам, так как в эксперименте обеспечивают репопуляцию собственными клетками реципиента с возможностью роста и восстановлением ткани. Кроме того, репопуляционные клапаны считаются менее подверженными кальцификации и обеспечивают идеальные гемодинамические параметры. В кардиохирургии источниками таких материалов служат аллогенные или ксеногенные ткани для замены клапанов сердца, создания «заплат» и кондуитов. Однако до настоящего времени полная аутологическая рецеллюляризация имплантированных бесклеточных клапанов сердца не реализована [25]. Рецеллюляризация клапанов ограничена только образованием эндотелиальной рецеллюляризации на поверхности створок. Этот сценарий намного лучше по сравнению с криоконсервированными клапанами, которые иногда подвер-

гаются дегенерации и инфильтрации лейкоцитами всего клапана. Факт, что репопуляция бесклеточных клапанов ограничена только поверхностью створок, выявляет проблему, поскольку именно ткань створки является основным местом процесса дегенерации криоконсервированного протеза [25]. Ожидается, что без жизнеспособной популяции клеток, способной к воспроизведению внутри створки клапана, бесклеточные клапаны постигнет та же участь, что и криоконсервированные клапаны.

Многолетние исследования алло- и ксенотканей в кардиохирургии показали, что клеточные компоненты трансплантатов могут способствовать кальцификации или иммунным реакциям [15, 19, 20, 24, 25]. В целях получения биоматериала, структурно и функционально близкого к поврежденной структуре сердца человека и в то же время обеспечивающего безопасность с иммунологической точки зрения, была предложена технология децеллюляризации тканей и органов от человека или животных. Целью всех существующих в настоящее время протоколов является удаление всех жизнеспособных клеток при сохранении целостности внеклеточного матрикса. Методы децеллюляризации, таким образом, включают осмотические, химические, ферментативные и механические. Основными проблемами децеллюляризации остаются в большей или меньшей степени выраженные нарушения структуры внеклеточного матрикса, повышенная иммуногенность и тромбогенность децеллюляризованной биоткани.

Процесс децеллюляризации прежде всего направлен на обеспечение иммунологической инертности и сохранение основных структурных и функциональных компонентов биологической ткани, таких как белки, коллаген и гликозаминогликаны [5, 6, 10, 25].

Разработка децеллюляризации ксеногенных тканей началась в 80-х годах прошлого столетия. Для устранения интерстициальных клеток были исследованы несколько ферментов и детергентов, однако большинство из этих методов обработки оказались неэффективны. Первый тканевой инженерный клапан сердца свиньи Synergraft® (Cryolife Inc., США) был разработан в качестве альтернативы обычным биологическим клапанам. Аортальный клапан свиньи, композитные трансплантаты аорты (модель 500) или целые корни клапана легочной артерии (модель 700) делали свободными от клеток благодаря запатентованной технологии Synergraft®. Однако «технология SynerGraft» с использованием комбинации ферментов ДНКазы и РНКазы, децеллюляризации, криоконсервации и радиации оказалась неэффективной. Уже первые результаты показали невозможность их клинического использования. P. Simon et al. [9] в 2001 году сообщили о результатах имплантации протезов модели Synergraft® четырем детям мужского пола (возраст 2,5–11 лет) в выводной тракт правого

желудочка. Двум пациентам выполнена операция Росса и двум – замена гомографтом. В скором времени трое детей умерли: один ребенок на 7-й день после операции из-за внезапного разрыва клапана, второй и третий – через 6 недель и 1 год после имплантации. Четвертый протез был эксплантирован через 2 дня после имплантации профилактически. Использованный метод децеллюляризации ксеноклапана, по-видимому, не обеспечил ликвидации антигенов. Имплантация децеллюляризованных аллогraftов дает неоднозначные результаты. Традиционные (клеточные) криоконсервированные клапанные аллогraftы вызывают повышение уровней реактивных человеческих лейкоцитарных антигенов I и II класса [15]. Sayk et al. [16] сообщили об инфильтрации макрофагами децеллюляризованного аллогraftа легочного клапана SynerGraft уже через 5 недель после имплантации. Повышение уровня донор-специфических антител против лейкоцитарных антигенов I и II классов обнаружили и у взрослых пациентов, которым имплантировали аллогraft, децеллюляризованный с использованием ионного детергента додецилсульфата натрия [17].

Замораживание является одним из физических методов, используемых в децеллюляризации тканей, который включает прямое давление, обработку ультразвуком и перемешивание. При быстром замораживании ткани образуются внутриклеточные кристаллы льда, которые разрушают клеточные мембраны и вызывают лизис клеток. Скорость изменения температуры должна тщательно контролироваться, чтобы образование льда не нарушало сам клеточный каркас. Хотя замораживание может быть эффективным методом лизиса клеток, он может применяться только в сочетании с другими методами удаления клеточного материала из ткани [5].

D.W. Courtman et al. [4] в 1994 году описали ступенчатый процесс использования детергента и ферментативной экстракции для создания бесклеточного матрикса, который представлял собой многообещающий подход к производству биоматериалов для реконструкции сердечно-сосудистых структур. Обработка включала использование гипотонических и гипертонических растворов, детергентов (октил-фенокси-полиэтоксиэтанол и додецилсульфат натрия), а также ДНК-азу и РНК-азу, которые, ингибируя аутолиз, удаляли все клетки из тканей вместе с липидами [14]. Процесс привел к получению материала, состоящего в основном из эластина, нерастворимого коллагена и тесно связанных гликозаминогликанов. Световая и электронная микроскопия подтвердили, что почти все клеточные компоненты удалялись без ультраструктурных признаков повреждения волокнистых компонентов. Биохимический анализ обнаружил сохранение коллагена и эластина и некоторую дифференциальную экстракцию гликозаминоглика-

нов. Испытания на упруго-прочностные свойства доказали, что механические свойства тканей практически не изменялись.

Гипо- и гипертонические растворы эффективно удаляют интактные клеточные элементы, однако многочисленные исследования с антителами к главному комплексу гистосовместимости (ГКГС) определили положительную реакцию, которая коррелирует с интенсивностью инфильтрации матрикса Т-клетками *in vivo*. Очевидно, что водные гипо- и гипертонические растворы не способны элиминировать связанные с мембранами антигены ГКГС после осмотического лизиса клеток. Однако такая относительно мягкая техника децеллюляризации характеризуется более полным сохранением структур бесклеточного матрикса [2].

Акатов и соавт. [1], для того чтобы снизить риск повреждения тканевого матрикса, разработали способ, который был основан на использовании ЭДТА и дигитонина. Этот способ индуцировал быструю гибель клеток донора в трансплантатах, но не удалял погибшие клетки из матрикса. Дигитонин является неполярным детергентом и, связываясь с холестерином плазматической мембраны, нарушает ее целостность. ЭДТА является хелатором кальция, магния и ряда других ионов металлов и использовался авторами для подавления накопления кальция и фосфатов в митохондриях в процессе клеточной гибели. Однако такой метод обработки ксенографтов аорты не устранял иммунный ответ, который приводил к реорганизации матрикса и его повреждению [1].

Предложена дополнительная обработка ткани трипсином или нуклеазами. Кратковременное ферментативное воздействие на расщепление базальной мембраны трипсином оказалось эффективным методом устранения клеточного барьера для инвазии клеток [12]. S. Cebotari et al. аллотрансплантаты аорты и легочной артерии дважды промывали фосфатно-буферным раствором и инкубировали при постоянном встряхивании в трипсине / EDTA (0,5% трипсина и 0,2% EDTA) при температуре 37 °C в течение 48 часов [9]. Затем децеллюляризованные клапаны промывали для удаления остаточных веществ и хранили в свежем фосфатно-буферном растворе при 4 °C. Дальнейшие исследования I. Tudorache et al. по сравнению обработки ствола легочной артерии 1% дезоксихолатом натрия, 1% додецилсульфатом натрия или 0,05% трипсином / 0,02% ЭДТА показали, что все методики привели к полной децеллюляризации ткани клапана, но только додецилсульфат натрия и дезоксихолат позволили полностью удалить все клетки из стенки и клапана легочной артерии [8]. Морфологическая целостность и сохранность белков каркаса была значительно выше в группах, обработанных детергентом. Ферментная же обработка привела к разрушению базальной мембраны и ухудшению

параметров продольного растяжения стенки (жесткость, упругость, предельная сила, напряжение и деформация) в группе трипсин / ЭДТА ($p < 0,05$). Все эти методы приводят к снижению воспалительной и иммунологической реакции после имплантации и одновременно обеспечивают матрицу, сходную по структуре с нативным клапаном. Однако дальнейшие исследования показали, что додецилсульфат натрия также может приводить к структурным изменениям матрицы, изменять механические свойства, такие как упругость и растяжимость [11].

Qi Xing et al. [13] сравнили три метода децеллюляризации биологических тканей: высокая концентрация (0,5 мас.%) додецилсульфата натрия, низкая концентрация (0,05 мас.%) и метод замораживания–оттаивания. Оценивали сохранение внеклеточного матрикса, механические свойства, способность к иммунному ответу *in vitro* и способность к репопуляции клеток. Результаты показали, что обработка высокой концентрацией додецилсульфата натрия удаляла до 90% ДНК, но значительно снижала механическую прочность бесклеточного матрикса. Модуль упругости и вязкости снизились примерно на 80% и 62% соответственно. Метод замораживания–оттаивания поддерживал структуру и механическую прочность бесклеточного матрикса, но сохранял большое количество клеточных компонентов в каркасе (около 88% ДНК). При всех трех методах тесты в пробирке не вызывали значительного иммунного ответа и были способны поддерживать репопуляцию клеток *in vitro*.

Применение методов децеллюляризации для снижения иммунологического потенциала ксеногенных тканей и органов основывается на предположениях о том, что клеточный компонент ксенотрансплантата является единственным фактором, способствующим его антигенности. Подходы для оценки ацеллюлярности каркаса после децеллюляризации в основном включали гистологическую оценку остаточных ядер [18, 19], хотя эта информация не обеспечивает знанием об удалении известных ксеногенных антигенов, таких как галактоза-альфа-1, 3-галактоза (альфа-гал) и главный комплекс гистосовместимости (ГКГС I) – в виде трансмембранных гликопротеинов содержащихся на поверхности всех ядросодержащих клеток. A. Gonçalves et al. провели исследование степени децеллюляризации биологических матриц из бычьего перикарда [18]. Перикард подвергался стандартной децеллюляризации, состоящей из гипотонического лизиса и обработки ДНКазой / РНКазой. Дополнительно ткань обрабатывали в течение 24 часов растворами: 0,5% Triton X-100, 0,5% дезоксихолатом натрия, 0,1% додецилсульфатом натрия, альфа-галактозидазой (5 ед/мл) или фосфолипазой A2 (150 Ед/мл). Далее ткани подвергали 96-часовому вымыванию при осторожном перемешивании при 27 °C, а затем оценивали с помощью световой микро-

скопии. Оказалось, что стандартная обработка приводила только к частичному удалению гистологической клеточности и персистенции альфа-гал, ГКГС I и альфа-актина. Добавление обработки дезоксихолатом приводило к явной ацеллюлярности, но сохраняло ксеногенные антигены. Додецилсульфат натрия обеспечил полную ацеллюлярность и удаление ксеногенных антигенов, а обработка альфа-галактозидазой селективно удаляла альфа-гал из бычьего перикарда.

Додецилсульфат натрия и дезоксихолат натрия относятся к ионным детергентам и эффективны для растворения как цитоплазматических, так и ядерных клеточных мембран, но имеют тенденцию денатурировать белки, нарушая межбелковые взаимодействия. Тритон X-100 является наиболее широко изученным неионным моющим средством для протоколов децеллюляризации и может быть эффективным методом децеллюляризации, хотя его эффективность в значительной мере зависит от других методов, с которыми он комбинируется в определенном протоколе [5].

Дальнейшие исследования более тонкой оценки ацеллюлярности матрикса включали количественное определение ДНК [20], анализ длины остаточного фрагмента ДНК [21, 22] и оценку остаточных клеточных структурных белков (без доказанной антигенности) [15, 23]. При этом в настоящее время не существует стандарта для критериев успеха децеллюляризации. Таким образом, достоверность бесклеточности каркаса в качестве меры оценки остаточной антигенности требует тоже тщательного изучения [15].

Наиболее эффективные агенты для децеллюляризации каждой ткани и органа зависят от многих факторов, включая клеточный состав ткани (например, печень в сравнении с сухожилием), плотность (кожа или жировая ткань), содержание жиров (мозг или мочевого пузыря) и толщина (кожа или перикард). Важно, что каждый агент и метод, использующийся для удаления клеток, будут все же изменять состав межклеточного матрикса и вызывать некоторую степень разрушения его ультраструктуры. Минимизация этих нежелательных эффектов, а не полное предотвращение, является целью любого метода децеллюляризации [5].

Одним из относительно малоисследованных методов, заслуживающих внимания в настоящее время, является использование сверхкритического диоксида углерода ($scCO_2$) и этанола в качестве среды для экстракции клеток. По сообщениям ряда исследователей, высокая проницаемость и высокая скорость переноса сверхкритической жидкости делает этот метод весьма эффективным.

J. Won Lee et al. [27] провели работу по анализу экстракции липидов сверхкритическим CO_2 и пришли к выводу, что сверхкритический диоксид углерода ($scCO_2$) является экологически чистой

сверхкритической жидкостью, которая химически инертна, нетоксична, не воспламеняется и не загрязняет окружающую среду. Как экологичный материал scCO_2 обладает такими необходимыми свойствами, как высокая плотность, низкая вязкость и высокая диффузионная способность, что делает его пригодным для использования в качестве растворителя при децеллюляризации. Растущая озабоченность в мире в связи с загрязнением окружающей среды привела к разработке экологичного метода, основанного на использовании scCO_2 в различных лабораториях и отраслях. scCO_2 становится эффективной альтернативой обычным органическим растворителям.

Кроме того, цикл обработки биотканей scCO_2 может быть коротким и составить несколько часов вместо дней, необходимых при использовании других детергентов. Исключение использования таких детергентов, как додецилсульфат натрия, также будет способствовать уменьшению повреждения внеклеточного матрикса и снизит цитотоксичность, обусловленную остатками детергента [3].

В 2008 году Sawada et al. [3] представили исследование по сверхкритической децеллюляризации оксидом углерода. Авторы сообщили об адекватном удалении ДНК и клеток, но в то же время обнаружили интенсивное обезвоживание ткани, что вызывало ее затвердевание и одновременно делало более хрупкой, а это потенциально угрожало возможности использования материала и создавало серьезное препятствие для прогресса в области клеточных технологий.

Обезвоживание ткани является важным параметром, определяющим пригодность ткани в качестве имплантата, и предполагается, что низкое содержание воды ухудшает механические свойства биоткани, хотя минимальная степень гидратации для сохранения ее функциональных свойств остается неизвестной [9].

Сверхкритический диоксид углерода, содержащий небольшое количество энтрейнера, был адекватной средой для извлечения ядер клеток и клеточных мембран из биологической ткани [5]. В мягких условиях экстракции (15 МПа, 37 °C) ядра клеток были полностью элиминированы в течение одного часа. Однако эффективность удаления фосфолипидов в значительной степени зависела от скорости переноса углекислого газа внутрь ткани. Механическая прочность при этом не снижалась даже при длительной обработке. Таким образом, авторы считают, что децеллюляризованная ткань может быть приготовлена достаточно быстро и получена в абсолютно сухом состоянии, что выгодно с точки зрения длительного хранения без гниения и загрязнения.

Учитывая опыт предыдущих исследователей, D.M. Casalia et al. [26] представили новый способ децеллюляризации, который сохраняет состояние гидратации матрицы и ее механические свойства.

Для исследования была взята стенка аорты свиньи, с которой тщательно удалены все жировые ткани. Затем ее разрезали на тонкие прямоугольники (приблизительно 3×2 см) и хранили в фосфатно-солевом буфере при 4 °C не менее 48 часов перед использованием. Каждый образец ткани высушивали в течение 15 минут в легком вакууме с использованием фильтровальной бумаги и воронки Бюхнера. В качестве контроля использовали интенсивную сушку в вакуумной печи (37 °C, вакуум 38,1 см рт. ст.). Изменения массы ткани регистрировали через 1, 2, 3, 6 и 24 часа. Чтобы предотвратить извлечение воды из ткани аорты и избежать критической дегидратации, сначала достигалось полное термодинамическое равновесие (т. е. полное насыщение) между scCO_2 и водой. Это равновесие между scCO_2 и водой достигалось при скорости потока жидкого CO_2 5 мл/мин и ниже. При увеличении скорости потока удерживать равновесие не удавалось. Затем гидратированный scCO_2 был использован для обработки матрицы. Коэффициент обработки (т. е. общая масса CO_2 на единицу массы гидратированного материала) и другие используемые условия (включая температуру, давление и скорость сброса давления) были выполнены так, чтобы быть аналогичными условиям, используемым Sawada et al. для сравнения.

До момента исследования ткани на децеллюляризацию ее хранили при температуре –20 °C, предварительно промыв в фосфатно-буферном растворе и нарезав на кольцевые срезы шириной около 1 см.

Несмотря на высокое содержание воды в стенке аорты (более 97%), при использовании только scCO_2 полная децеллюляризация не была достигнута. Исследователи включили четыре различных дополнительных компонента в камеру предварительного насыщения, чтобы определить, улучшают ли они децеллюляризацию: вода, вода + поверхностно-активное вещество Dehypon Ls-54 (BASF America, Florham Park, NJ), чистый этанол и смесь воды и этанола. После обработки ткани фиксировали в 10% формалине в течение не менее 24 часов и погружали в парафин. После нарезания и депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином или использовали трихромную окраску по Массону. Количественное определение ДНК проводили с использованием реагента ДНКзол (Invitrogen, Carlsbad, CA). Концентрацию ДНК рассчитывали на основании измерения абсорбции и начальной массы ткани.

Авторы пришли к выводу, что представленный новый гибридный метод использования scCO_2 сочетает в себе короткий период обработки и полную децеллюляризацию, что было подтверждено гистологией и количественным определением ДНК ($<0,04$ мкг ДНК / мг ткани), сохраняя при этом структуру ткани и ее механические свойства.

R.S. Hennessy et al. [28] проанализировали использование диоксида углерода в сверхкритическом состоянии на стерилизацию децеллюляризованных клапанов и обнаружили, что этот метод превосходит другие (гамма-облучение, перекись водорода, этанол) и может быть перспективным, несмотря на остаточное содержание в тканях после обработки перуксусной кислоты, которая является одним из ингредиентов в методе стерилизации и помогает сохранить стерильность ткани в течение длительного времени. В исследовании авторов имплантация *in vivo* на животных не обнаружила побочных эффектов из-за присутствия кислоты в ткани клапанов сердца. Но исследование продолжается для получения полностью стерильных децеллюляризованных сердечных клапанов без присутствия перуксусной кислоты.

В заключение необходимо сказать, что оптимизируя процессы децеллюляризации, можно получить клапаны и другие ткани, изъятые у людей и животных, которые сведут к минимуму специфичность донора и пациента, необходимую для обеспечения совместимых трансплантатов. Однако для того чтобы по-настоящему сократить различия между донорами и пациентами, нуждающимися в трансплантации, необходима разработка новых методов тканевой инженерии, поскольку современные не обеспечивают абсолютную долговечность и функциональность децеллюляризованных тканей. Кроме того, необходимо улучшать методы рецеллюляризации, чтобы равномерно распределить нужные типы клеток по ткани и обеспечить достаточную доставку питательных веществ и кислорода для оптимальной жизнеспособности клеток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Акатов ВС, Муратов РМ, Фадеева ИС, Сачков АС, Бритиков ДВ, Фесенко НИ и др. Изучение биосовместимости трансплантатов клапанов сердца, девитализированных антикальцинозным способом. *Гены & Клетки*. 2010; V (2): 36–41. Akatov VS, Muratov RM, Fadeeva IS, Sachkov AS, Britikov DV, Fesenko NI et al. Izuchenie biosovmestimosti transplantantov klapanov serdtsa, devitalizirovannykh antikal'tsinoznym sposobom. *Geny & Kletki*. 2010; V (2): 36–41.
2. Курапеев ДИ, Лаврешин АВ, Анисимов СВ. Тканевая инженерия клапанов сердца: децеллюляризация алло- и ксенографтов. *Гены & Клетки*. 2012; VII (1): 34–39. Kurapeev DI, Lavreshin AV, Anisimov SV. Tkanevaya inzheneriya klapanov serdtsa: detsellyurizatsiya allo- i ksenograftov. *Geny & Kletki*. 2012; VII (1): 34–39.
3. Sawada K, Terada D, Yamaoka T, Kitamura S, Fujisato T. Cell removal with supercritical carbon dioxide for acellular artificial tissue. *J Chem Technol Biotechnol*. 2008; 83: 943–949.
4. Courtman DW, Pereira CA, Kashef V, McComb D, Lee JM, Wilson GJ. Development of a pericardial acellular matrix biomaterial: Biochemical and mechanical effects of cell extraction. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1994 Jun; 28 (Issue 6): 655–666. <https://doi.org/10.1002/jbm.820280602>.
5. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*. 2006; 27: 3675–3683. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.014.
6. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. Volume 32, Issue 12, April 2011, Pages 3233–3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057.
7. Gil-Ramírez A, Rosmark O, Spégel P, Swärd K, Westergren-Thorsson G, Larsson-Callerfelt A-K, Rodríguez-Meizoso corresponding I. Pressurized carbon dioxide as a potential tool for decellularization of pulmonary arteries for transplant purposes. *Sci Rep*. 2020; 10: 4031. Published online 2020 Mar 4. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60827-4>.
8. Bechtel JF, Muller-Steinhardt M, Schmidtke C, Brusiwick A, Stierle U, Sievers HH. Evaluation of the decellularized pulmonary valve homograft (SynerGraft). *J Heart Valve Dis*. 2003; 12: 734–739.
9. Cebotari S, Mertsching H, Kallenbach K, Kostin S, Reppin O, Batrinac A et al. Construction of Autologous Human Heart Valves Based on an Acellular Allograft Matrix. *Circulation*. 2002; 106: I-63–I-68.
10. Tudorache I, Cebotari S, Sturz G, Kirsch L, Hurschler C, Hilfiker A et al. Tissue Engineering of Heart Valves: Biomechanical and Morphological Properties of Decellularized Heart Valves. *J Heart Valve Dis*. 2007 Sep; 16 (5): 567–573; discussion 574.
11. Gilpin A, Yang Y. Decellularization Strategies for Regenerative Medicine: From Processing Techniques to Applications. *Biomed Res Int*. 2017 Apr; 2017: 9831534. <https://doi.org/10.1155/2017/9831534>.
12. Steinhoff G, Stock U, Karim N, Mertsching H, Timke A, Meliss RR. Tissue Engineering of Pulmonary Heart Valves on Allogenic Acellular Matrix Conduits: *In Vivo* Restoration of Valve Tissue. *Circulation*. 2000 Nov 7; 102 (19 Suppl 3): III50-5. doi: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-50.
13. Xing Q, Yates K, Tahtinen M, Shearier E, Qian Z, Zhao F. Decellularization of Fibroblast Cell Sheets for Natural Extracellular Matrix Scaffold Preparation. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2014; 21 (1). doi: 10.1089/ten.tec.2013.0666.
14. Wilson GJ, Courtman DW, Klement P, Lee JM, Yeager H. Acellular matrix: a biomaterials approach for coronary artery bypass and heart valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60 (2 Suppl): S353–S358. doi: 10.1016/0003-4975(95)98967-y.
15. Wong ML, Griffiths LG. Immunogenicity in xenogeneic scaffold generation: antigen removal vs. decellularization. *Acta Biomaterialia*. 31 Jan 2014; 10 (5): 1806–1816. doi: 10.1016/j.actbio.2014.01.028.

16. Sayk F, Bos I, Schubert U, Wedel T, Sievers H-H. Histopathologic findings in a novel decellularized pulmonary homograft: An autopsy study. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 1755–1758. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.11.049.
17. Kneib C, von Glehn C, Costa F, Costa M, Susin M. Evaluation of humoral immune response to donor HLA after implantation of cellularized versus decellularized human heart valve allografts. *Tissue Antigens.* 2012; 80: 165–174. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01885.x. Epub 2012 May 25.
18. Gonçalves AC, Griffiths LG, Anthony RV, Orton EC. Decellularization of bovine pericardium for tissue-engineering by targeted removal of xenoantigens. *The Journal of Heart Valve Disease.* 01 Mar 2005; 14 (2): 212–217.
19. Griffiths LG, Choe LH, Reardon KF, Dow SW, Christopher Orton E. Immunoproteomic identification of bovine pericardium xenoantigens. *Biomaterials.* 2008; 29: 3514–3520. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.006.
20. Syedain ZH, Bradee AR, Kren S, Taylor DA, Tranquillo RT. Decellularized tissue-engineered heart valve leaflets with recellularization potential. *Tissue Engineering Part A.* 2012; 19: 759–769. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0365.
21. Keane TJ, Londono R, Turner NJ, Badylak SF. Consequences of ineffective decellularization of biologic scaffolds on the host response. *Biomaterials.* 2012; 33: 1771–1781. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.054.
22. Gilbert TW, Freund JM, Badylak SF. Quantification of DNA in biologic scaffold materials. *The Journal of Surgical Research.* 2009; 152: 135–139. doi: 10.1016/j.jss.2008.02.013.
23. Böer U, Lohrenz A, Klingenberg M, Pich A, Haverich A, Wilhelmi M. The effect of detergent-based decellularization procedures on cellular proteins and immunogenicity in equine carotid artery grafts. *Biomaterials.* 2011; 32: 9730–9737. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.015.
24. Kasimir MT, Rieder E, Seebacher G, Nigisch A, De-kan B, Wolner E et al. Decellularization does not eliminate thrombogenicity and inflammatory stimulation in tissue-engineered porcine heart valves. *J Heart Valve Dis.* 2006; 15 (2): 278–286.
25. VeDepo MC, Detamore MS, Hopkins RA, Converse GL. Recellularization of decellularized heart valves: Progress toward the tissue-engineered heart valve. *J Tissue Eng.* 2017 Jan-Dec; 8: 2041731417726327. doi: 10.1177/2041731417726327.
26. Casali DM, Handleton RM, Shazly T, Matthews MA. A novel supercritical CO₂-based decellularization method for maintaining scaffold hydration and mechanical properties. *The Journal of Supercritical Fluids.* 2018 Jan; 131: 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.07.021>.
27. Lee JW, Fukusaki E, Bamba T. Application of supercritical fluid carbon dioxide to the extraction and analysis of lipids. *Bioanalysis.* 2012; 4: 2413–2422. <https://doi.org/10.4155/bio.12.198>.
28. Hennessy RS, Jana S, Tefft BJ, Helder MR, Young MD, Hennessy RR et al. Supercritical Carbon Dioxide-Based Sterilization of Decellularized Heart Valves. *JACC Basic Transl Sci.* 2017 Feb; 2 (1): 71–84. doi: 10.1016/j.jacbts.2016.08.009.

Статья поступила в редакцию 30.06.2020 г.

The article was submitted to the journal on 30.06.2020

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ КЛАПАНСОХРАНЯЮЩАЯ ХИРУРГИЯ КОРНЯ АОРТЫ

A.C. Иванов, Г.А. Акопов, Т.Н. Говорова, М.К. Луговский

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

В данной статье рассмотрены современные основные подходы к хирургической технике реконструкции корня аорты, направленные на сохранение нативного клапана. Преимущества клапаносберегающих операций очевидны, так как они сопровождаются невысокой летальностью, более продолжительной выживаемостью, лучшим качеством жизни оперированных, поскольку экономят насосные резервы сердца и освобождают пациентов от постоянного приема прямых антикоагулянтов и лабораторного контроля системы гемостаза, а также других протезассоциированных специфических осложнений.

Ключевые слова: аортальный клапан, корень аорты, аортальная недостаточность, клапансохраняющие операции.

VALVE-SPARING AORTIC ROOT RECONSTRUCTION

A.S. Ivanov, G.A. Akopov, T.N. Govorova, M.K. Lugovsky

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

This paper reviews the current main approaches to valve-sparing aortic root reconstruction. The advantages of valve-sparing surgeries are obvious – low mortality, longer survival, better quality of life of the operated patients, since the techniques save the heart's pumping reserves and free the patient from continuous intake of direct-acting oral anticoagulants and laboratory control of the hemostasis system, as well as other prosthesis-associated specific complications.

Keywords: aortic valve, aortic root, aortic insufficiency, valve-sparing surgery.

В 1956 г. впервые выполнена успешная пластика створок аортального клапана пациенту с выраженной аортальной регургитацией французским хирургом С.В. Lillehei, сшивание двух створок, тем самым устранены пролапс и недостаточность (Kwasny L., 1913).

Основные причины возникновения аортальной недостаточности можно разделить на две большие этиологические группы. Это врожденные патологии развития корня и восходящего отдела аорты, влекущие за собой нарушение геометрии клапана. Рассматриваются как генетические наследственные мутации, так и спорадические изменения генов, а также нарушения эмбриогенеза сердечно-сосудистой системы под воздействием внешних факторов.

Ко второй группе приобретенной аортальной недостаточности относятся различные воспалительные заболевания, при которых инфекционные агенты не-

посредственно поражают створки клапана и стенку аорты, либо системные заболевания, при которых продуцируются антитела, мишенью которых является сердечно-сосудистая система, в частности эластин и эластаза, находящиеся в соединительной ткани сосудов и клапанах (ревматические заболевания, сифилис, туберкулез, системная красная волчанка, системная склеродермия и т. д.), а также невоспалительные – атеросклеротические, аутоиммунные. В данном случае патогенетический процесс будет сопряжен с локальным медионекрозом и истончением стенки сосуда, а повышенное внутреннее давление пульсовой волны провоцирует расширение, разрывы и расслоение. Стоит отметить, что патологический механизм в большей мере запускается на участках, подверженных наибольшему гемодинамическому

Для корреспонденции: Говорова Туйаара Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (855) 852-30-17. E-mail: tuyagov@inbox.ru

Corresponding author: Tuyara Govorova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (855) 852-30-17. E-mail: tuyagov@inbox.ru

напряжению – это корень аорты, а также физиологические изгибы аорты.

Отдельно следует выделить послеоперационные и посттравматические случаи возникновения аортальной недостаточности. Степень и тяжесть аортальной регургитации будет напрямую определяться характером и локализацией поражения.

На всех механических протезах возникают перепады давления, величина которых, помимо особенностей модели и ее размеров, зависит от ударного выброса и частоты сердечных сокращений. Упомянутая зависимость не носит линейного характера и сопровождается потерей энергии и лишней работой при каждом сердечном цикле. Самые современные протезы в условиях покоя характеризуются средним градиентом давления в аортальной позиции 10 мм рт. ст., что является дополнительной постоянной нагрузкой для миокарда левого желудочка, особенно фатальным это может оказаться в раннем послеоперационном периоде у декомпенсированных пациентов со сниженной фракцией выброса. Среди специфических осложнений после протезирования клапана и по сей день стоят проблемы тромбообразования, кровотечения и септического эндокардита (Константинов Б.А., 1989).

Однако, несмотря на то что стандартной процедурой у большинства пациентов с аортальной не-

достаточностью является протезирование клапана, у пациентов с эластичными некальцинированными трехстворчатыми или двустворчатыми клапанами, с аортальной недостаточностью I типа (расширение корня аорты с нормальной подвижностью створок) или II типа (пролапс створок) следует рассматривать пластику клапанов или клапансохраняющую хирургию (Lancellotti P., 2008).

Основные методы реконструкции корня аорты включают в себя (Молчанов А.Н., 2017):

- ресуспензию – «подвешивание» комиссур АК к реконструированному синотубулярному соединению;
- ремоделирование – иссечение всех 3 синусов, выкраивание соответствующего подобранного трубчатого протеза с созданием неосинусов и подшивания его к аортальному кольцу;
- реимплантацию – аортальное кольцо и створки помещаются внутрь трубчатого протеза.

Ресуспензия выполняется при дилатации синотубулярного соединения после восстановления его диаметра. Комиссуры подтягиваются швами на прокладках. При распространении аневризматического расширения на некоронарный синус выполняется операция Wolfe, включающая реконструкцию синотубулярного соединения и некоронарного синуса, иначе ее называют частичным ремоделированием (Wolfe W.G., 1983).

При классическом ремоделировании по методике Tirone David II (рис. 1) иссекаются все синусы и выкраиваются устья коронарных артерий в виде кнопок. Предлагается выбирать протез меньше на 1–2 мм аортовентрикулярного соединения. Протез с дистального конца выкраивается U-образно с последующим подшиванием к корню. Для ремоделирования используются сферические протезы Вальсальвы для создания искусственных синусов, благодаря чему уменьшается гидравлическое воздействие на створки клапана.

Отличие методики Yacoub состоит в том, что протез вырезается не U-, а V-образно. Метод Tirone David III, как и метод Hopkins, заключается в дополнительной наружной аннулопластике аортального клапана.

Реимплантация аортального клапана в протез может быть выполнена методиками David I и Florida Sleeve, а также различными их модификациями.

Операция David I представляет собой сложную технику, которая затрагивает все компоненты корня аорты: фиброзное кольцо аорты, створки аортального клапана, синусы Вальсальвы и синотубулярное соединение (David T.E., 2019).

По технике David I (рис. 2) мобилизуется корень аорты непосредственно ниже фиброзного кольца аорты. Выкраиваются устья коронарных артерий по типу «пуговок». Иссекаются синусы с отступлением

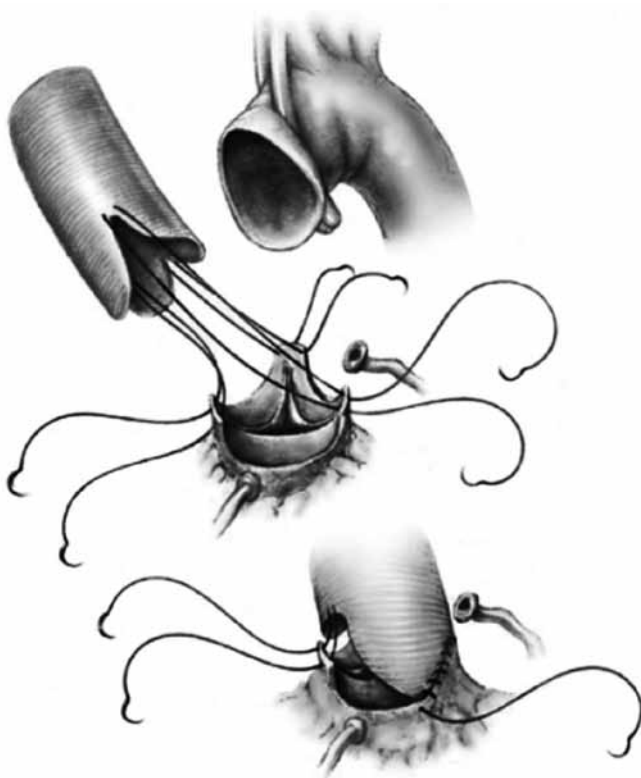


Рис. 1. Ремоделирование по методике Tirone David II/Yacoub

Fig. 1. Tirone David II/Yacoub procedure

от комиссур примерно на 5 мм. После измерения диаметра фиброзного кольца подбирается протез на один размер больше, чем размер кольца. Протез фиксируется прошиванием фиброзного кольца отдельными П-образными швами. Комиссуры фиксируются к протезу тремя полипропиленовыми швами с максимальным подтягиванием без растяжения протеза. Уровень расположения комиссур должен обеспечивать удовлетворительную коаптацию створок аортального клапана не менее 4 мм. Далее обвивным или матрасным швом фиксируются синусы. Дополнительная пластика створок применяется по мере необходимости и на усмотрение операционного хирурга (Beckmann E., 2019).

Эта клапансохраняющая операция разработана для коррекции расширенного аортального кольца и синотубулярного соединения, но Т.Е. David (2019) устранил синусы аорты и поместил клапан в жесткую цилиндрическую структуру. Несколько исследований показали, что скорость открытия и закрытия аортального клапана может быть уменьшена путем воссоздания аортального синуса (De Paulis R., 2001; Aybek T., 2005). Для решения этой проблемы были предложены несколько типов протезов с расширениями, имитирующих синусы Вальсальвы, однако большинство из них имеют сферическую форму. Корень аорты представляет собой цилиндр с тремя выпуклостями, в сферических протезах горизонтальная плоскость будет изменена в косую линейную, что в дальнейшем скажется на долговечности створок аортального клапана, наиболее анатомичным является протез Uni-graft с тремя отдельными синусами, показавший хорошие гемодинамические результаты, практически аналогичные физиологичным показателям (David T.E., 2019), протезы представлены на рис. 3.

Более простым вариантом реимплантации является операция Florida Sleeve (рис. 4). По этой методике измерение и подбор протеза происходит лишь по оценке диаметра фиброзного кольца. Корень аорты помещают в протез, пропуская коронарные артерии через подготовленные прорезы по типу замочных скважин. Синотубулярное соединение подшивается к дакроновому протезу обвивным швом, важно расположить комиссуры на правильной высоте, чтобы создать удовлетворительную коаптацию створок. Этот шов сужает синотубулярное соединение до необходимого диаметра, для более точного измерения используют расширители Гегара, контролируя конечный диаметр. Однако не всегда удается привести синотубулярное соединение к должным размерам в связи с его выраженной дилатацией. В таких случаях для дополнительного сужения применяют супракоронарное протезирование с использованием протеза меньшего диаметра. Данная методика также позволяет укрепить и зафиксировать корень аорты в

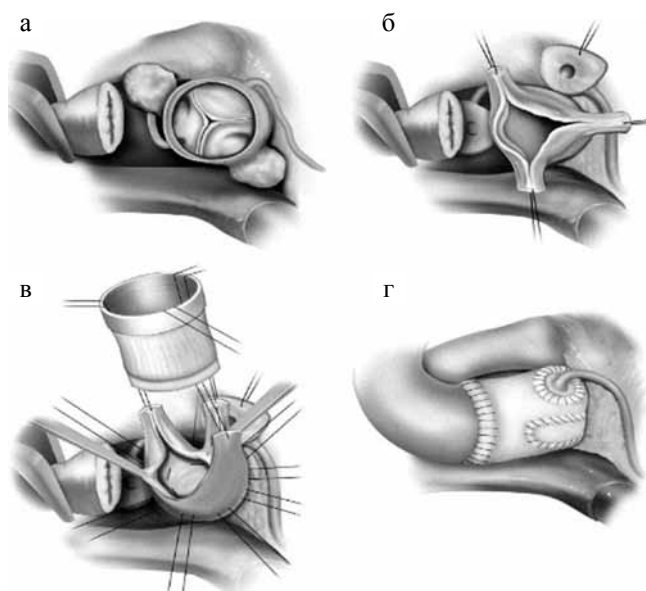
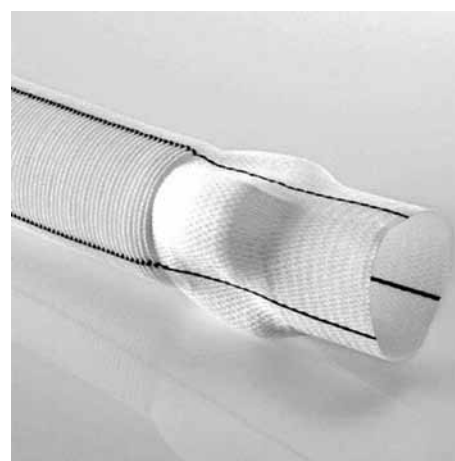


Рис. 2. Реимплантация аортального клапана в протез по методике Tirone David I

Fig. 2. Aortic valve reimplantation into the prosthesis using the Tirone David I procedure



Uni-graft



Gelweave Valsalva

Рис. 3. Сосудистые протезы

Fig. 3. Vascular prostheses

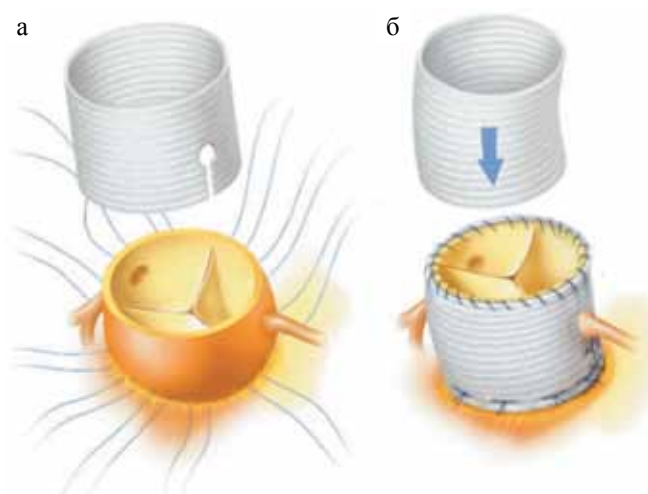


Рис. 4. Реимплантация аортального клапана в протез по методике Florida Sleeve

Fig. 4. Aortic valve reimplantation into the prosthesis using the Florida Sleeve procedure

необходимых анатомических параметрах пациента (Hess P.J., 2005).

Большинство пациентов с аневризмой корня аорты имеют аннулоаортальную эктазию разной степени выраженности с развитием недостаточности аортального клапана. Аннулопластика аорты является важным компонентом предотвращения дальнейшего расширения фиброзного кольца аорты и прогрессировании аортальной недостаточности. Несмотря на то что отдельная аннулопластика может быть выполнена во время процедуры ремоделирования, она уже включена в технику реимплантации (David T.E., 2001; Urbanski P.P., 2013; Michael A., 2018).

Преимущества реимплантации корня аорты подтверждены положительными результатами, более низким риском повторных операций и меньшим проявлением аортальной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде (Белов Ю.В., 2006; Liu L., 2011).

Согласно европейским исследованиям, основную группу пациентов с аортальной недостаточностью составляют дистрофические заболевания, примерно две трети всех наблюдений (Lung B., 2003). Среди них значимая группа пациентов имеет эластичные некальцинированные трехстворчатые или двустворчатые клапаны с аортальной недостаточностью I типа (расширение корня аорты с нормальной подвижностью створок) или II типа (пролапс створок) (Lancellotti P., 2010; le Polain de Waroux J.B., 2007; Lansac E., 2008).

Этой группе пациентов многими кардиохирургами рекомендуется проводить клапансохраняющие методики хирургической коррекции аортальной недостаточности, однако анализ работы базы данных

Общества торакальных хирургов показывает, что у 80% пациентов выполняется протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты (Detaint D., 2009; Stamou S.C., 2015).

Перепады давления, возникающие на всех механических протезах, зависят не только от гемодинамических характеристик модели, но и от ударного выброса и частоты сердечных сокращений. Эта зависимость не носит линейного характера и сопровождается повышенной энергозатратой работы миокарда при каждом сердечном цикле. Механические протезы в условиях покоя характеризуются средним градиентом давления в аортальной позиции 10 мм рт. ст., что также является дополнительной постоянной нагрузкой для миокарда левого желудочка, о чем нужно помнить при ведении пациентов в раннем послеоперационном периоде, особенно у декомпенсированных пациентов со сниженной фракцией выброса. Среди специфических осложнений после протезирования клапана выделяют возникновение тромбообразования, кровотечения и септического эндокардита (Константинов Б.А., 1989).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущества клапансберегающих операций очевидны, так как они сопровождаются невысокой летальностью, более продолжительной выживаемостью, лучшим качеством жизни оперированных, поскольку экономят насосные резервы сердца и освобождают пациентов от постоянного приема прямых антикоагулянтов и лабораторного контроля системы гемостаза, а также других протезассоциированных специфических осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kwasny L, Bianco R, Toledo-Pereyra L. History of Heart Valve Repair. In: Iaizzo P, Bianco R., Hill A., St. Louis J., editors. HeartValves. Springer, Boston; 2013.
2. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010.
3. Молчанов АН, Идов ЭМ, Хрущев ИВ. Клапаносохраняющие и пластические вмешательства на корне аорты и аортальном клапане (обзор литературы). *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2017; 14 (1): 75–85. Molchanov AN, Idov EM, Hrushchyov IV. Klapanosohranyayushchie i plasticheskie vmeshatel'stva na korne aorty i aortal'nom klapane (obzor literatury). *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademi-*

- cheskoj nauki. 2017; 14 (1): 75–85. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-75-85.
4. David TE. Chapter 13 – Aortic Valve-Sparing Operations. Editor(s): Frank W. Sellke, Marc Ruel. *Atlas of Cardiac Surgical Techniques* (Second Edition). Elsevier, 2019: 199–214.
 5. Beckmann E, Martens A, Krueger H, Korte W, Kaufeld T, Haverich A, Shrestha ML. Aortic Valve-Sparing Root Replacement (David I Procedure) in Adolescents: Long-Term Outcome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; doi: 10.1055/s-0039-1693654.
 6. De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, Scaffa R, Buratta MM, Chiariello L. Opening and closing characteristics of the aortic valve after valve-sparing procedures using a new aortic root conduit. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 487–494.
 7. Hess PJ Jr, Klodell CT, Beaver TM, Martin TD. The Florida Sleeve: A New Technique for Aortic Root Remodeling With Preservation of the Aortic Valve and Sinuses. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 748–750.
 8. David TE. Tirone on Tirone David operation and types. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 67: 66–69. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0819-4>.
 9. Urbanski PP, Hijazi H, Dinstak W, Diegeler A. Valve-sparing aortic root repair in acute type A dissection: how many sinuses have to be repaired for curative surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44 (3): 439–443. doi: 10.1093/ejcts/ezt042.
 10. Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease* (Third Edition). Elsevier, 2018: 387–394.
 11. Белов ЮВ, Чарчян ЭР. Аневризмы восходящей аорты с аортальной недостаточностью: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. Belov YuV, Charchyan ER. Anevrizmy voskhodyashchej aorty s aortal'noj nedostatochnost'yu: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2006.
 12. Liu L, Wang W, Wang X, Tian C, Meng YH, Chang Q. Reimplantation versus remodeling: a meta-analysis. *J Card Surg.* 2011; 26 (1): 82–7. doi: 10.1111/j.1540-8191.2010.01171.x.
 13. Jung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1231–1243. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
 14. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010.
 15. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical repairability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation.* 2007.
 16. Lansac E, Di Cerna I, Raoux F, Al Attar N, Acar C, Joudinaud T, Raffoul R. A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33: 872–878.
 17. Detaint D, Jondeau G. Dystrophic aortic insufficiency. *Rev Prat.* 2009; 59: 187–193.
 18. Stamou SC, Williams ML, Gunn TM et al. Aortic root surgery in the United States: A report from the Society of Thoracic Surgeons database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149: 116–122. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.042.
 19. Константинов БА, Прелатов ВА, Иванов ВА, Малиновская ТН. Клапаносберегающие реконструктивные операции в хирургии пороков сердца. М.: Медицина, 1989. Konstantinov BA, Prelatov VA, Ivanov VA, Malinovskaya TN. Klapanosberegayushchie rekonstruktivnye operacii v hirurgii porokov serdca. M.: Medicina, 1989.

Статья поступила в редакцию 15.09.2020 г.
The article was submitted to the journal on 15.09.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-162-170

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ХОЛАНГИТ

И.М. Ильинский¹, О.М. Цирульников^{1, 2}

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

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

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, которым страдают преимущественно женщины среднего возраста и которое не встречается у детей. Распространенность ПБХ различается в зависимости от географического расположения страны. За последние 30 лет отмечен рост заболеваемости и одновременно достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза ПБХ благодаря развитию инновационных технологий в молекулярной биологии, иммунологии и генетике. Наличие антимитохондриальных антител и холестаза при биохимическом анализе достаточны для постановки диагноза, без необходимости проведения биопсии печени. Мишенями при ПБХ являются мелкие и средние желчные протоки. При первой стадии заболевания наблюдается гранулематозная деструкция желчных протоков; при второй – потеря желчных протоков, их пролиферация, увеличение размеров портальных трактов с хроническим воспалением; при третьей – фиброз с образованием септ, потеря желчных протоков и холестаз; при четвертой стадии – цирроз печени. Ранее выживаемость пациентов с ПБХ составляла от 7,5 до 16 лет, но она значительно повысилась при лечении урсодезоксихолевой кислотой и обетихолевой кислотой. При отсутствии эффекта от лечения и развитии терминальной стадии печеночной недостаточности проводят трансплантацию печени.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, ПБХ, патогенез, факторы риска, урсодезоксихолевая кислота, обетихолева кислота.

PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

I.M. Iljinsky¹, O.M. Tsiurlnikova^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Primary biliary cholangitis (PBC), formerly known as primary biliary cirrhosis, is an organ-specific autoimmune disease predominantly affecting middle-aged women. It does not occur in children. PBC prevalence varies depending on the geographic location of the country. Over the past 30 years, there has been an increased incidence of PBC, while significant progress has been made in understanding the pathogenesis of PBC due to the development of innovative technologies in molecular biology, immunology and genetics. The presence of antimitochondrial antibodies and cholestasis on biochemical analysis is sufficient to make a diagnosis, without the need for liver biopsy. Small- and medium-sized bile ducts are the targets of PBC. In the first stage of the disease, granulomatous destruction of the bile ducts occurs; in the second stage, loss of bile ducts, their proliferation, increased size of the portal tracts with chronic inflammation; in the third stage – fibrosis with septal formation, loss of bile ducts and cholestasis; in the fourth stage – liver cirrhosis. Previously, the survival rate of PBC patients ranged from 7.5 to 16 years. However, it has improved significantly with ursodeoxycholic acid and obeticholic acid treatment. If there is no effect from treatment and end-stage liver failure sets in, liver transplantation is performed.

Keywords: primary biliary cholangitis, PBC, pathogenesis, risk factors, ursodeoxycholic acid, obeticholic acid.

Для корреспонденции: Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

Corresponding author: Igor Iljinsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Первичный билиарный холангит, известный ранее как первичный билиарный цирроз, до настоящего времени привлекает внимание гепатологов, трансплантологов и врачей других специальностей. За последние 30 лет произошел значительный прогресс в изучении эпидемиологии и патогенеза, а также диагностики ПБХ. Назначение урсодезоксихолевой кислоты больным ПБХ стало революционной вехой в терапии этого заболевания, позволило замедлить его прогрессирование до цирроза и терминальной стадии печеночной недостаточности, а также снизить потребность в трансплантации печени. Целью статьи, предлагаемой вниманию читателей, является обзор литературы по эволюции представлений о ПБХ.

КРАТКАЯ СПРАВКА О ПОЯВЛЕНИИ ТЕРМИНА «ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ХОЛАНГИТ»

Прогрессирующее заболевание печени с гистологическими признаками цирроза, начиная с первого описания в 1949 году [1] и до 2015 года, получило устойчивое название «первичный билиарный цирроз», принятое всеми гепатологами и гастроэнтерологами мира. Однако в 2014 и 2015 годах Европейская ассоциация исследования печени (EASL) и Американская ассоциация исследования печени (AASLD) одобрили изменение названия с «первичного билиарного цирроза» на «первичный билиарный холангит» [2]. В Японии в 2014 году 18 экспертов согласились пересмотреть номенклатуру первичного билиарного цирроза, но единодушного согласия не было. Семь экспертов посчитали, что «билиарный» и «холангит» звучат как избыточное повторение, а «холангит» не отражает точно патологические изменения в печени больных с первичным билиарным циррозом. Эксперты заключили, что в будущем должна быть создана альтернативная номенклатура для первичного билиарного холангита (ПБХ), которая бы более точно отражала сущность заболевания [3].

Замена названия первичного билиарного цирроза на ПБХ была аргументирована следующими фактами: 1) внедрение в качестве инструмента определение антимитохондриальных антител позволило врачам диагностировать первичный билиарный цирроз на более ранних стадиях, до развития цирроза печени; широкое применение урсодезоксихолевой кислоты в качестве препарата первой линии способствовало ингибированию прогрессирования заболеваний печени до цирротической стадии у значительной части больных [4]; в Японии примерно у 70–80% пациентов заболевание протекает бессимптомно [3]. Одним из аргументов в изменении названия послужило то, что в английской транскрипции аббревиатура обоих названий одинаковая – PBC. S. Shimoda и A. Tanaka (2016) [5] в соответствии с общим соглашением при-

звали всех членов японского общества гепатологов использовать название «первичный билиарный холангит» для заболевания, известного под аббревиатурой ПБХ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПБХ

Первичный билиарный холангит является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием [6], при котором наблюдаются хроническое воспаление и холестаз [7–11]. Заболевание с различной скоростью прогрессирует до билиарного цирроза [12]. Без лечения средняя продолжительность выживания пациентов с ПБХ составляет 7,5 года у симптоматических пациентов и 16 лет у бессимптомных пациентов [13].

Заболевают преимущественно женщины [6, 10–12, 14] старше 40 лет, с частотой 1 на 1000 [9]. В Великобритании, Северной Америке и Швеции соотношение женщин и мужчин составляет примерно 10 : 1 [15], а в Китае – 6,1 : 1 [16]. По данным T. Kogiso с соавт. (2017) [10], первичным билиарным холангитом в 90% наблюдений страдают женщины. В отличие от других аутоиммунных заболеваний печени ПБХ не встречается у детей [17].

Эпидемиология ПБХ особенно интенсивно изучалась в последние 30 лет. В большинстве исследований было отмечено значительное увеличение заболеваемости и распространенности этого заболевания. M.I. Prince и O.F. James (2003) [18] приводят многочисленные возможные факторы, вызывающие рост числа больных с ПБХ. Они считают, что это, возможно, связано с повышенным воздействием не известного в настоящее время этиологического агента окружающей среды либо демографическими изменениями – рост числа пожилых людей, подверженных риску. Не исключают, что увеличение распространенности ПБХ произошло из-за увеличения выживаемости пациентов, либо из-за улучшения ухода, либо из-за более ранней диагностики заболевания. Кроме того, возможно также улучшение способности клиницистов распознавать ПБХ на основе клинической картины. Авторы заключают, что каковы бы ни были причины возникновения ПБХ, его эпидемиология резко изменилась за последние 30 лет. Географические различия в частоте заболевания ПБХ убедительно свидетельствуют о наличии пока еще не идентифицированных факторов риска [18].

В США ПБХ встречается относительно редко, до 39,2 человека на 100 000 населения [19]. В Азиатско-Тихоокеанском регионе общая распространенность ПБХ в среднем составляет 118,75 (диапазон: 49,96–187,55), а заболеваемость – 8,55 (диапазон: 8,05–9,06) человека на миллион населения в год. Причем самая высокая распространенность отмечена в Японии и Китае (191,18 на миллион населения), средняя – в Новой Зеландии (99,16 на миллион населения) и низкая – в Южной Корее и Австралии (39,09 на миллион

населения). Совокупная пятилетняя частота декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти или трансплантации печени у пациентов с ПБХ составила 6,95% (2,07–11,83%), 1,54% (0,9–2,19%) и 4,02% (2,49–5,54%) соответственно [20].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ПБХ изучена недостаточно. Ранее в качестве этиологических факторов рассматривали курение сигарет, лак для ногтей, инфекции мочевыводящих путей и низкий социально-экономический статус, но ни один из них не нашел подтверждения [21].

Печень является важнейшим органом, контролирующим иммунную толерантность. Несмотря на свою исключительную способность к индукции толерантности, печень остается органом-мишенью для аутоиммунных заболеваний, в том числе и ПБХ [22].

Открытие в 1987 году митохондриальных аутоантигенов, распознаваемых антимитохондриальными антителами, ознаменовало начало новой эры в исследованиях ПБХ. С тех пор был достигнут значительный прогресс в понимании этого заболевания, отчасти благодаря развитию инновационных технологий в молекулярной биологии, иммунологии и генетике [23, 24].

Первичный билиарный холангит является болезнью нарушения иммунного регулирования, включая потерю толерантности к митохондриальным антигенам [7]. У 95% пациентов в сыворотке крови присутствует целое семейство антител к различным митохондриальным антигенам [25]. Поэтому серологическим признаком ПБХ является наличие антител к митохондриям, особенно к компоненту E2 пируватдегидрогеназного комплекса [9].

Механизмы, с помощью которых антимитохондриальные антитела вызывают повреждение ткани печени, неизвестны. Однако наличие этих антител позволило детально определить антигенные эпитопы, природу реактивных аутоантител и характеристику Т-клеточных реакций. В настоящее время предполагают несколько механизмов, связанных с иммуннопосредованным повреждением желчных протоков при ПБХ, включая возможную роль Т-клеточной цитотоксичности и внутриклеточного взаимодействия между классом IgA антимитохондриальных антител и митохондриальными аутоантигенами [17]. Дисбаланс циркулирующих регуляторных и хелперных Т-клеток может быть вовлечен в патогенез ПБХ [31].

Предполагают, что патогенез ПБХ, имея аутоиммунный механизм возникновения, развивается у генетически восприимчивых субъектов. Кроме того, в патогенезе ПБХ участвуют не только генетические, но и экологические факторы [7, 27]. Многочисленные исследования доказали, что факторы окружающей среды, наследственная генетическая предрасполо-

женность и потеря толерантности участвуют в патогенезе ПБХ [28].

Исследование геномных ассоциаций выявило сильную связь между определенными аллелями HLA и ПБХ [21]. Ранее было показано, что только локусы HLA II класса (HLA-DRB1*08, *11 и *13) ассоциированы с ПБХ. Позднее установлена ассоциация с заболеванием многих других локусов, включая IL12A, IL12RB2, STAT4, IRF5-TNPO3, 17q12.21, MMEL1, SPIB, и CTLA-4. Все это в совокупности подтверждает важную роль врожденного и адаптивного иммунитета в развитии ПБХ. Выявление локусов риска, связанных с заболеванием, может способствовать разработке рациональных, специфичных методов лечения в будущем [7].

Механизм повреждения желчных протоков антимитохондриальными антителами связан с иммунной атакой на aberrантно экспрессированные молекулы антигенов E2-комплекса пируватдегидрогеназы и эпителиоциты желчных протоков. Некоторые микробные протеины посредством молекулярной мимикрии становятся подобными E2-комплексу пируватдегидрогеназы. Поэтому иммунный ответ может быть направлен и против определенных бактерий в стенке желчных протоков с повреждением их эпителиоцитов [29].

Полилинейный иммунный ответ на различных стадиях развития ПБХ включает вовлечение галектина-3 в патогенез этого заболевания. Недавно была описана его роль в специфическом связывании с NLRP3-инфламмасомы и активации воспалительного процесса в моделях ПБХ. Галектин-3 – это β-галактозидсвязывающий лектин, который играет важную роль в различных биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, трансформацию и апоптоз, сплайсинг пре-мРНК, воспаление, фиброз и защиту хозяина. Инфламмасома NLRP3 представляет собой мультимерный комплекс белков, который после активации инициирует воспалительный процесс [30].

ДИАГНОСТИКА

Антимитохондриальные антитела типа M2 и специфические антиядерные антитела (gp210 и Sp100) являются типичными и специфичными для ПБХ. Наличие этих антител и холестаз при биохимическом анализе достаточны для постановки диагноза, без необходимости проведения биопсии печени [6, 11].

Согласно японским национальным рекомендациям, диагноз ПБХ можно поставить, если имеются хотя бы два из следующих трех признаков: повышение холестатических ферментов, наличие антимитохондриальных аутоантител и наличие гистологических признаков [6].

Болезнь часто обнаруживают на основании аномального повышения активности щелочной фосфатазы с последующим подтверждением при наличии антимитохондриальных антител [21]. Наличие антимитохондриальных антител или высокоспецифичных для ПБХ антинуклеарных антител в сочетании с холестазом обычно достаточно для уверенной постановки диагноза ПБХ [8].

Рекомендуется оценивать тяжесть и активность заболевания на исходном уровне и во время лечения для выявления лиц с повышенным уровнем билирубина, количеством тромбоцитов ниже 150 или биохимической активностью заболевания при лечении. Следует проводить ультразвуковое исследование печени для выявления явного цирроза и спленомегалии; транзиторную эластографию для обнаружения повышенной жесткости печени [8].

Общепринятым неинвазивным показателем степени фиброза печени является формула Fib-4, которая включает возраст, уровень аспартатаминотрансферазы и количество тромбоцитов. Она была протестирована и валидирована при различных заболеваниях печени, включая ПБХ [31]. Индекс отношения аспартатаминотрансферазы к количеству тромбоцитов (APRI) отражает наличие или отсутствие прогрессирующего фиброза или цирроза печени при ПБХ [32].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Мишенями при ПБХ являются мелкие и средние желчные протоки [7, 33], что связывают с хрупкостью клеток билиарного эпителия, обусловленной апоптозом, старением и аутофагией [6]. Заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим разрушением мелких внутрипеченочных желчных протоков [34, 35] с портальным воспалением [11] и в конечном итоге фиброзом [17] и циррозом [6, 11].

Исследование биоптатов печени показало, что развитие ПБХ происходит в четыре стадии. При первой стадии наблюдается гранулематозная деструкция интерлобулярных и септальных желчных протоков. При второй стадии – потеря желчных протоков, их пролиферация, увеличение размеров портальных трактов с хроническим воспалением (инфильтрация мононуклеарными клетками). Для третьей стадии характерным является септальный фиброз, потеря желчных протоков и холестаз. При четвертой стадии – цирроз печени. Такое разделение на стадии является условным, так как в различных отделах печени одного и того же больного могут быть гистологические изменения, характерные для разных стадий ПБХ [36].

По мнению T. Warnes et al. (2019) [37], для постановки диагноза ПБХ биопсию печени необходимо выполнять примерно у 20% пациентов. Оценки стадии ПБХ по системе Ludwig (синусоидальный фиброз, отложение орсеина, потеря желчных про-

токов и холестаз) имеет большую прогностическую ценность, чем другие системы (Ishak и Nakanuma), но основным гистологическим параметром, обеспечивающим независимую прогностическую ценность, является наличие или отсутствие синусоидального фиброза.

КЛИНИКА

Большинство пациентов остаются бессимптомными и диагностируются при случайном обнаружении холестаза и повышении уровня щелочной фосфатазы [11]. Выявление заболевания в молодом возрасте (менее 45 лет) и мужской пол являются предикторами более тяжелого течения ПБХ [8]. Индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам реципиента, превышающий 2, отрицательно связан с выживаемостью пациентов ($p = 0,0018$) [38, 39].

Клинические симптомы включают кожный зуд, комплекс сухости, усталость, дискомфорт в животе, артралгии и боли в костях [11]. Наиболее частыми симптомами при ПБХ являются усталость и зуд, встречающиеся у 85 и 70% пациентов соответственно [40, 41]. У пациентов с ПБХ усталость и зуд возникают независимо от тяжести заболевания [42]. В работе J.A. Talwalkar et al. (2003) [43] зуд встречался примерно у 55% пациентов. Тяжелый зуд значительно снижает качество жизни пациентов [44]. Почесывание практически не приносит облегчения, а интенсивное почесывание может привести к серьезному повреждению кожи [45]. Почти три четверти пациентов сообщили, что зуд мешает им спать, а 3,6% пациентов чесались до крови [46]. Холестирамин является единственным препаратом, одобренным управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, для лечения зуда у больных с ПБХ. Однако он может вызывать желудочно-кишечные осложнения, что ограничивает его клиническое применение [45].

М.К. Прашнова с соавт. (2018) [47] при обследовании 97 женщин с ПБХ выявили у 48,9% пациентов остеопороз, а у 30,0% – остеопению. По мнению авторов, независимыми предикторами развития остеопороза при ПБХ являются возраст и длительность менопаузы, а переломы в постменопаузе ассоциированы с низким содержанием белка в пище.

У пациентов с ПБХ может быть сочетание с различными другими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, но наиболее часто (примерно у 60% пациентов) с синдромом Шегрена [48]. Отсутствует единое мнение о влиянии на выживаемость пациентов при сочетании ПБХ с синдромом Шегрена. Одни авторы сообщают о том, что общая выживаемость пациентов значительно ниже при таком сочетании, чем только при ПБХ [49], а другие авторы не находили таких различий [50].

У одного и того же пациента ПБХ может одновременно сочетаться с аутоиммунным гепатитом. Оба этих заболевания имеют типичные клинические проявления и типичные гистологические признаки. При ПБХ происходит разрушение желчных протоков, и иногда образуются гранулемы, а при аутоиммунном гепатите наблюдается выраженное портальное и дольковое лимфоплазмочитарное воспаление. Тем не менее для постановки диагноза и назначения соответствующей терапии обоих заболеваний требуется тщательный анализ клинических и гистологических критериев. Терапия первой линии при ПБХ – урсодезоксихолевая кислота, а при аутоиммунном гепатите – иммуносупрессия. Оба заболевания могут прогрессировать до цирроза печени [51]. Семейные случаи перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита встречаются редко [52]. Авторы представили такие наблюдения у сиблингов. При подозрении на сочетание ПБХ с аутоиммунным гепатитом необходимо выполнение биопсии печени [8].

Описаны наблюдения, в которых ПБХ сочетался с аутоиммунным гепатитом и генерализованным саркоидозом [53]. Однако в связи с тем, что гранулематозное поражение печени наблюдается и при ПБХ, и при саркоидозе, необходимо проводить морфологическую дифференциальную диагностику этих двух заболеваний [54].

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПБХ

К внепеченочным проявлениям ПБХ относится поражение легких с вовлечением в патологический процесс паренхимы, сосудов, плевры и регионарных лимфатических узлов. В легких возможно развитие фиброза, от выраженности которого зависит степень дыхательной недостаточности. Наиболее достоверным методом диагностики является компьютерная томография высокого разрешения [55]. Авторы полагают, что в связи с возможностью длительного бессимптомного течения легочного процесса с развитием необратимых изменений у пациентов с ПБХ целесообразно проведение скрининговых исследований для своевременного выявления и лечения поражений легких.

ЛЕЧЕНИЕ

Ранее выживаемость пациентов с ПБХ составляла от 7,5 до 16 лет [13]. Однако она значительно улучшилась после лечения урсодезоксихолевой кислотой [56–58], которая является препаратом первой линии терапии ПБХ [59]. Ее лечебный эффект многогранен: 1) увеличивает насыщение желчи холестерином, снижает вязкость желчи и улучшает ее отток; 2) оказывает противовоспалительное действие, подавляя экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, регу-

лируя фагоцитоз и реакции перекисного окисления; 3) активирует гепатоцитарные антиапоптотические механизмы; 4) влияет на липидный и глюкозный обмен посредством взаимодействия с ядерными фарнезоидными рецепторами X-клеток тонкой кишки и печени; 5) влияет на функциональное состояние кишечника, оказывая послабляющее действие, стимулируя кишечную секрецию и перистальтику [60].

Британское общество гастроэнтерологии рекомендует у всех пациентов с ПБХ применять в качестве фармакотерапии первой линии урсодезоксихолевую кислоту в дозе 13–15 мг/кг/сут *per os*. Лечение, как правило, должно быть пожизненным. Применение урсодезоксихолевой кислоты при ПБХ задерживает гистологическую прогрессию заболевания и продлевает выживаемость пациентов без трансплантации печени. Предполагают, что замедление прогрессирования заболевания происходит за счет снижения холестатического повреждения путем воздействия на целевые клетки билиарного эпителия [61]. Хотя лечение урсодезоксихолевой кислотой у большинства пациентов показывает хороший клинический результат [62], остаются примерно 40% больных с ПБХ, которые адекватно не реагируют на терапию, что сопровождается высоким риском серьезных осложнений [61].

Урсодезоксихолевая кислота – это специфическое лечение с отличным ответом более чем у 60% пациентов. Когда положительный эффект отсутствует, лечение можно продолжать в комбинации с другими препаратами, такими как обетихоловая кислота и фибраты [11]. Обетихоловая кислота (агонист фарнезоидного x-рецептора – FXR), которую оценили как препарат терапии второй линии при ПБХ, была лицензирована Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами и Европейским агентством по лекарственным средствам для использования у пациентов, проявляющих неадекватный ответ на урсодезоксихолевую кислоту или не способных ее переносить [61].

Лечение обетихоловой кислотой пациентов с ПБХ показало многообещающие результаты. В частности, уже при первоначальных клинических испытаниях применение обетихоловой кислоты (в дополнение к урсодезоксихолевой кислоте) у пациентов с ПБХ с неадекватным ответом на урсодезоксихолевую кислоту приводило к значительному снижению сывороточной щелочной фосфатазы [21]. В рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности обетихоловой кислоты при лечении ПБХ примерно у 50% пациентов было также достигнуто значительное снижение сывороточной щелочной фосфатазы – маркера, предсказывающего прогрессирование заболевания, потребность в трансплантации печени или смерть пациента [63]. Хотя доказано биохимическое улучшение при лечении обетихоловой

кислотой, нет убедительных данных о том, что она снижает тяжесть клинических исходов или улучшает качество жизни. Кроме того, обетихолева кислота не подходит пациентам с зудом, так как она может его усилить [61]. Этот препарат не у всех пациентов оказывает достаточный лечебный эффект; примерно 50% пациентов могут нуждаться в других методах лечения [64].

Поэтому существует острая необходимость в более эффективных методах лечения этого проблемного заболевания. Несколько других препаратов в настоящее время изучаются в качестве терапии у пациентов с ПБХ, которые не отвечают на лечение урсодезоксихолевой кислотой [21]. Другие новые препараты, находящиеся в настоящее время в стадии клинической разработки, возможно, будут с меньшим количеством побочных эффектов. Фибраты обладают таким потенциалом, но в настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие целесообразность их рутинного клинического использования при ПБХ [61]. В Японии безафibrат часто использовали для этой цели, однако клинические испытания не смогли четко продемонстрировать эффективность этого препарата [5].

В настоящее время основное внимание уделяется исследованию модуляции ядерных рецепторных путей, которые специфически и эффективно улучшают желчеотделение, уменьшают воспаление и ослабляют фиброз. Эффективными являются фармакологические агонисты фарнезоидных x-рецепторов и рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами. Иммунотерапия остается сложной задачей, так как не определены мишени воздействия препаратов и плеiotропные иммунные пути. Симптоматическое лечение, в частности кожного зуда, является значимой целью, достигнутой при разработке рациональной терапии апикулярными натрийзависимыми ингибиторами транспортера желчных кислот [12]. Лечение холестатического зуда проводят препаратами первой линии (секвестранты желчных кислот) или второй линии (рифампицин). Однако эти лекарственные средства плохо переносятся пациентами и имеют побочные эффекты [8]. Для лечения повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени, в частности ПБХ, используют адеметионин, как один из наиболее перспективных препаратов, который оказывает существенное положительное влияние на состояние больных [65]. При развитии цирроза пациенты нуждаются в трансплантации печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный билиарный холангит является аутоиммунным заболеванием, которое с различной скоростью прогрессирует до билиарного цирроза. Без лечения средняя продолжительность выжива-

ния пациентов с ПБХ составляет 7,5 года у симптоматических пациентов и 16 лет у бессимптомных пациентов. Заболевают преимущественно женщины старше 40 лет. В настоящее время отмечено значительное увеличение заболеваемости и распространенности ПБХ. Его этиология изучена недостаточно, но точно установлено, что происходит образование антител к различным митохондриальным антигенам. Аутоиммунный механизм развивается у генетически восприимчивых субъектов в условиях воздействия экологических факторов. Мишенями при ПБХ являются мелкие и средние желчные протоки с прогрессирующим их разрушением и развитием холестаза, что ведет к портальному воспалению и в конечном итоге к циррозу. Большинство пациентов остаются бессимптомными. Клинические симптомы включают кожный зуд, комплекс сухости, усталость, дискомфорт в животе, артралгии и боли в костях. Лечение основано на применении урсодезоксихолевой кислоты, которая является препаратом первой линии терапии и эффективна более чем у 60% пациентов. Когда положительный эффект отсутствует, лечение продолжают в комбинации с другими препаратами, такими как обетихолева кислота и фибраты. Ранняя диагностика и своевременное лечение снизили количество пациентов, нуждающихся в пересадке печени. Однако при развитии терминальной стадии ПБХ безальтернативным методом лечения этих пациентов остается трансплантация печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dauphinee JA, Sinclair JC. Primary biliary cirrhosis. *Can Med Assoc J.* 1949; 61: 1–6.
2. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology.* 2015; a; 62: 1620–1622.
3. Tanaka A, Takikawa H, Mochida S, Koike K, Miwa H, Shimosegawa T. Changing Nomenclature for PBC from «Primary Biliary Cirrhosis» to «Primary Biliary Cholangitis». *J Gastroenterol.* 2016; 51 (7): 748–749. doi: 10.1007/s00535-016-1223-z.
4. Abbas G, Lindor KD. Pharmacological treatment of biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11 (3): 387–392. doi: 10.1517/14656560903493460.
5. Shimoda S, Tanaka A. It is time to change primary biliary cirrhosis (PBC): New nomenclature from «cirrhosis» to «cholangitis», and upcoming treatment based on unveiling pathology. *Hepatol Res.* 2016 Mar; 46 (5): 407–415. doi: 10.1111/hepr.12615.
6. Tsuneyama K, Baba H, Morimoto Y, Tsunematsu T, Ogawa H. Primary Biliary Cholangitis: Its Pathological

- Characteristics and Immunopathological Mechanisms. *J Med Invest.* 2017; 64 (1.2): 7–13. doi: 10.2152/jmi.64.7.
7. Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol.* 2013 Jan 24; 8: 303–330. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014.
 8. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., Chapman M.H., Collier J., Hubscher S. et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep; 67 (9): 1568–1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
 9. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis [published correction appears in *Lancet.* 2015 Oct 17; 386 (10003): 1536]. *Lancet.* 2015; 386 (10003): 1565–1575. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3.
 10. Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, Tanai M, Hashimoto E et al. Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. *Hepatol Commun.* 2017 May 16; 1 (5): 394–405. doi: 10.1002/hep4.1037.
 11. Pares A. Primary biliary cholangitis. Colangitis biliar primaria. *Med Clin (Barc).* 2018; 151 (6): 242–249. doi: 10.1016/j.medcli.2017.12.021.
 12. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17 (2): 93–110. doi: 10.1038/s41575-019-0226-7.
 13. Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? *Seminars in Liver Disease.* 2005; 25: 321–326. doi: 10.1055/s-2005-916323.
 14. Myers RP, Shaheen AA, Fong A, Burak KW, Wan A, Swain MG et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: A population-based study. *Hepatology* (Baltimore, MD). 2009; 50 (6): 1884–1892. doi: 10.1002/hep.23210.
 15. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50 (1): 291–308. doi: 10.1002/hep.22906.
 16. Fan X, Wang T, Shen Y, Xi X, Yang L. Underestimated male prevalence of primary biliary cholangitis in China: Results of a 16-yr cohort study involving 769 patients. *Scientific Reports.* 2017; 7 (6560).
 17. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A et al. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev.* 2000; 174: 210–225. doi: 10.1034/j.1600-0528.2002.017402.x.
 18. Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2003; 7: 795–819. doi: 10.1016/s1089-3261(03)00102-8.
 19. Lu M, Zhou Y, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV et al. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis and reduced mortality with treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association.* 2017. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.033.
 20. Zeng N, Duan W, Chen S, Wu S, Ma H, Ou X et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2019 Nov; 13 (6): 788–799. doi: 10.1007/s12072-019-09984-x.
 21. Ali AH, Lindor KD. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Sep; 17 (13): 1809–1815. doi: 10.1080/14656566.2016.1218471.
 22. Richardson N, Ng STH, Wraith DC. Antigen-Specific Immunotherapy for Treatment of Autoimmune Liver Diseases. *Front Immunol.* 2020 Jul 21; 11: 1586. doi: 10.3389/fimmu.2020.01586.
 23. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Pathophysiology of primary biliary cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018 Jun-Aug; 34–35: 17–25. doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.012.
 24. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Evolution of our understanding of PBC. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018 Jun-Aug; 34–35: 3–9. doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.008.
 25. Faust ThW. Recurrent Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Hepatitis After Transplantation. *Liver Transplantation.* 2001; 7 (11, Suppl 1): 99–108.
 26. Zheng J, Wang T, Zhang L, Cui L. Dysregulation of Circulating Tfr/Tfh Ratio in Primary biliary cholangitis. *Scand J Immunol.* 2017 Dec; 86 (6): 452–461. doi: 10.1111/sji.12616.
 27. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2010; 53 (1): 162–169. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.019.
 28. Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: Convenient and inconvenient truths. *Hepatology.* 2008; 47: 737–745. doi: 10.1002/hep.22042.
 29. Bogdanos DP, Baum H, Grasso A, Okamoto M, Butler P et al. Microbial mimics are major targets of crossreactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2004 Jan; 40 (1): 31–39. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00501-4.
 30. Arsenijevic A, Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijevic D, Arsenijevic N, Milovanovic M. Galectin-3 in Inflammasome Activation and Primary Biliary Cholangitis Development. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 19; 21 (14): 5097. doi: 10.3390/ijms21145097.
 31. Olmez S, Sayar S, Avcioglu U et al. The relationship between liver histology and noninvasive markers in primary biliary cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2016; 28 (7): 773–776. doi: 10.1097/MEG.0000000000000637.
 32. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid re-sponse. *Journal of Hepatology.* 2014; 60 (6): 1249–1258. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.029.
 33. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2011; 377: 1600–1609. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61965-4.

34. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol.* 2009; 31: 283–307. doi: 10.1007/s00281-009-0164-5.
35. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *J Hepatol.* 2010; 52: 745–758. doi: 10.1016/j.jhep.2009.11.027.
36. Hytiroglou P, Gutierrez JA, Freni M, Odin JA, Stanca CM, Merati S et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis and development of autoimmune hepatitis after liver transplant: A blind histologic study. *Hepatol Res.* 2009 Jun; 39 (6): 577–584. doi: 10.1111/j.1872-034X.2008.00483.x.
37. Warnes T, Roberts S, Smith A, Haboubi N, McMahon RF. Liver biopsy in primary biliary cholangitis: is sinusoidal fibrosis the missing key? *J Clin Pathol.* 2019 Oct; 72 (10): 669–676. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205958.
38. Bhat M, Ghali P, Rollet-Kurhajec KC, Bhat A, Wong P, Deschenes M, Sebastiani G. Serum fibrosis biomarkers predict death and graft loss in liver transplantation recipients. *Liver Transplantation.* 2015; 21: 1383–1394. doi: 10.1002/lt.24217.
39. Chen L, Shi X, Lv G, Sun X, Sun C et al. The long-term outcomes of deceased-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a two-center study in China. *Peer J.* 2020; 8: e9563. doi: 10.7717/peerj.9563.
40. Huet PM, Deslauriers J, Tran A, Faucher C, Charbonneau J. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 760–767. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01857.x.
41. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: Pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis.* 2008; 12: 385–406. doi: 10.1016/j.cld.2008.02.013.
42. Martin ML, Stassek L, Blum SI et al. Development and adaptation of patient-reported outcome measures for patients who experience itch associated with primary biliary cholangitis. *J Patient Rep Outcomes.* 2019; 3 (2). <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0090-1>.
43. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association.* 2003; 1 (4): 297–302. doi: 10.1016/S1542-3565(03)00134-4.
44. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2013; 58 (1): 273–283. doi: 10.1002/hep.26365.
45. Hegade VS, Bolier R, Oude Elferink RP, Beuers U, Kendrick S, Jones DE. A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis. *Frontline Gastroenterology.* 2016; 7 (3): 158–166. doi: 10.1136/flgastro-2015-100618.
46. Rische E, Azarm A, Bergasa NV. Itch in primary biliary cirrhosis: A patients' perspective. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88 (1): 34–37. doi: 10.2340/00015555-0350.
47. Прашнова МК, Райхельсон КЛ, Ковязина ВП. Персонализированный подход к оценке минеральной плотности костной ткани у женщин с первичным билиарным холангитом. *Клиническая больница.* 2018; 4 (26): 8–14. УДК: 616.361-002-06:616.71-007.234. Prashnova MK, Raikhelson KL, Kovyazina VP. Personalized approach to estimation of bone mineral density in women with primary biliary cholangitis. *Clinical hospital.* 2018; 4 (26): 8–14. UDC: 616.361-002-06:616.71-007.234.
48. Floreani A, Cazzagon N. PBC and related extrahepatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2018; 34–35: 49–54. doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.013.
49. Chen C, Tseng Y, Yang C et al. Increased risks of spontaneous bacterial peritonitis and interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis patients with concomitant sjogren syndrome. *Medicine.* 2016; 95 (2): e2537. doi: 10.1097/MD.0000000000002537.
50. Ni P, Men R, Shen M et al. Concomitant Sjögren's Syndrome Was Not Associated with a Poorer Response or Outcomes in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 2019: 7396870. Published 2019 Jun 2. doi: 10.1155/2019/7396870.
51. Gonzalez RS, Washington K. Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis. *Surg Pathol Clin.* 2018; 11 (2): 329–349. doi: 10.1016/j.path.2018.02.010.
52. Абдулганиева ДИ, Одинцова АХ, Мухаметова ДД, Черемина НА. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2019; 15 (28): 62–65. Abduganieva DI, Odintsova AKh, Mukhametova DD, Cheremina NA. family cases of autoimmune liver diseases. *Effective pharmacotherapy.* 2019; 15 (28): 62–65. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-62-65.
53. Бурневич ЭЗ, Попова ЕН, Пономарев АБ, Некрасова ТП, Лебедева МВ, Филатова АЛ и др. Вариантная форма аутоиммунного поражения печени (первичный билиарный холангит/аутоиммунный гепатит-перекрест), ассоциированная с генерализованным саркоидозом (клинические наблюдения и обзор литературы). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 89–94. Burnevich EZ, Popova EN, Ponomarev AB, Nekrasova TP, Lebedeva MV, Filatova AL et al. A variant form of autoimmune liver disease (primary biliary cholangitis/ autoimmune hepatitis-cross) associated with generalized sarcoidosis (clinical observations and literature review). *Therapeutic archive.* 2019; 91 (1): 89–94. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000036.
54. Фомин ВВ, Бровко МЮ, Калашиников МВ, Шоломова ВИ, Розина ТП, Акулкина ЛА и др. Поражение печени при саркоидозе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 4–12. Fomin VV, Brovko MYu, Kalashnikov MV, Sholomova VI, Rozina TP, Akulkina LA et al. Liver damage in sarcoidosis. *Therapeutic archive.* 2019; 91 (4): 4–12. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000179.
55. Акулкина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Розина ТП, Янакаева АШ, Францусевич Л и др. Варианты поражения легких при аутоиммунных заболеваниях печени. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (8): 107–112. Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, Rozina TP, Yanakaeva ASH, Frantsusevich L et al. Variants of lung

- damage in autoimmune liver diseases. *Therapeutic archive*. 2018; 90 (8): 107–112.
56. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005; 128: 297–303. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.009.
57. Kuiper EM, Hansen BE, Metselaar HJ, de Man RA, Haagsma EB, van Hoek B, van Buuren HR. Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988–2008. *BMC Gastroenterol*. 2010 Dec 20; 10: 144. doi: 10.1186/1471-230X-10-144.
58. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1281–1287. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.003.
59. Винницкая ЕВ, Абсандзе КГ, Архипова ЕВ, Иванов АН, Сбикина ЕС, Сандлер ЮГ. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии. *Доктор*. 2019; 3 (158): 33–39. Vinnitskaya EV, Absandze KG, Arkhipova EV, Ivanov AN, Sbikina ES, Sandler YuG. Primary biliary cholangitis in the era of ursodeoxycholic acid: achievements and problems of therapy. *Doctor*. 2019; 3 (158): 33–39. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39.
60. Шульпекова ЮО, Шульпекова НВ, Семенистая МЧ, Усанова АА, Павлов ЧС, Кардашева СС. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни. *Русский медицинский журнал* (Москва). 2017; 25 (10): 745–749. Shulpekova YuO, Shulpekova NV, Semenistaya MCh, Usanova AA, Pavlov ChS, Kardasheva SS. Clinical and pathogenetic justification of the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholelithiasis. *Russian Medical Journal* (Moscow). 2017; 25 (10): 745–749.
61. Wong LL, Hegade VS, Jones DEJ. What Comes after Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis? *Dig Dis*. 2017; 35 (4): 359–366. doi: 10.1159/000467547.
62. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1261–1273.
63. Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *Eur J Intern Med*. 2018; 47: 1–5. doi: 10.1016/j.ejim.2017.06.020.
64. Shah RA, Kowdley KV. Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 5 (3): 306–315. doi: 10.1016/s2468-1253(19)30343-7.
65. Райхельсон КЛ, Кондрашина ЭА. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 134–142. Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademetionin in the Treatment of increased fatigue/weakness in liver diseases: a systematic review. *Therapeutic archive*. 2019; 91 (2): 134–142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130.

Статья поступила в редакцию 25.11.2020 г.
The article was submitted to the journal on 25.11.2020

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНОГО КУЛЬТИВИРОВАННОГО ЭПИТЕЛИЯ ПОЛОСТИ РТА

С.А. Борзенко^{1, 2}, Б.Э. Малюгин^{1, 2}, М.Ю. Герасимов¹, Д.С. Островский¹

¹ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»

Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

По данным Всемирной организации здравоохранения, роговичная слепота является четвертой по частоте причиной слепоты и слабовидения в мире. В Российской Федерации до 18% слепоты обусловлено поражением роговицы. Синдром лимбальной недостаточности (СЛН) является одной из причин слепоты и слабовидения при патологии роговицы за счет замещения переднего эпителия фибро-вазкулярным pannusом. При таких заболеваниях, как аниридия, синдром Стивенса–Джонсона, при тяжелых ожогах роговицы обоих глаз может развиваться двусторонний СЛН, приводящий к выраженному снижению остроты зрения на оба глаза, и как следствие, инвалидности. В таких случаях для реконструкции переднего эпителия роговицы предлагается использовать клеточную терапию на основе аутологичной культуры эпителия полости рта как альтернативу аллогенным пересадкам лимба. Применение нового метода лечения способствует реэпителизации роговицы, увеличению остроты зрения, редукции основных неспецифических жалоб и повышению качества жизни пациентов. Эффективность и существенное повышение частоты прозрачного приживления донорской роговицы после клеточной терапии обуславливает повышенный интерес к данной теме во всем мире. В настоящем обзоре представлены литературные данные по особенностям гисто-топографии и методам получения аутологичной культуры эпителия полости рта, клеточным маркерам, позволяющим идентифицировать эпителиальные клетки, а также методам создания клеточных трансплантатов для последующей пересадки на поверхность роговицы у пациентов с СЛН.

Ключевые слова: эпителий полости рта, трансплантация стволовых клеток, роговица, роговичный эпителий, синдром лимбальной недостаточности.

CULTIVATED AUTOLOGOUS ORAL MUCOSAL EPITHELIAL TRANSPLANTATION

S.A. Borzenok^{1, 2}, B.E. Malyugin^{1, 2}, M.Yu. Gerasimov¹, D.S. Ostrovsky¹

¹ Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

According to the World Health Organization, corneal blindness is the fourth most common cause of blindness and visual impairment worldwide. In Russia, up to 18% of blindness is caused by corneal damage. Limbal stem cell deficiency (LSCD) is one of the causes of corneal blindness and visual impairment due to anterior epithelial replacement with fibrovascular pannus. Bilateral LSCD may develop in patients with aniridia, Steven–Jones syndrome, and severe corneal burns of both eyes, leading to severe decrease in visual acuity in both eyes and, as a consequence, physical disability associated with blindness. In such cases, cell therapy, based on autologous oral epithelial culture as an alternative to allogeneic limbus transplants, is proposed for reconstruction of the anterior corneal epithelium. This new treatment method promotes corneal reepithelization, better visual acuity, reduced nonspecific ocular complaints and improved quality of life of patients. The effectiveness and significant increase in the frequency of transparent engraftment of donor corneas after cell therapy drives huge interest in this topic all

Для корреспонденции: Герасимов Максим Юрьевич. Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. Тел. (499) 488-85-58. E-mail: gerasimovmy@mntk.ru

Corresponding author: Maxim Gerasimov. Address: 59A, Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russian Federation. Phone: (499) 488-85-58. E-mail: gerasimovmy@mntk.ru

over the world. This review presents literature data on the features of histotopography and methods for obtaining a cultured autologous oral mucosal epithelium, on cell markers that are used to identify epithelial cells, and on methods for creating cell grafts for subsequent transplantation to the corneal surface in LSCD patients.

Keywords: oral mucosal epithelial cells, oral epithelium, stem cell transplantation, cornea, corneal epithelium, limbal stem cell deficiency.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения, роговичная слепота является четвертой (5,1%) по частоте причиной слепоты и слабовидения в мире [1]. Согласно литературным данным, в 2015 году в мире из-за патологии роговицы 23 миллиона человек были слепы на один глаз, а 4,9 миллиона – на оба [2]. В Российской Федерации до 18% слепоты обусловлено поражением роговицы [3]. Недостаточность донорского материала, а также патогенез ряда заболеваний роговицы, приводящий по той или иной причине к неэффективности кератопластики, обуславливает исключительно высокую потребность в разработке и внедрении в клиническую практику новых направлений лечения данных патологий.

Синдром лимбальной недостаточности (СЛН) является одной из причин слепоты и слабовидения при патологии роговицы. Известно, что передний эпителий роговицы в течение жизни обновляется за счет расположенных в зоне лимба локальных унипотентных прогениторов, именуемых «лимбальные эпителиальные стволовые клетки» (ЛЭСК) (limbal epithelial stem cells (LESC – англ.) [4]. При острой обширной альтерации или в случае хронического процесса повреждения ЛЭСК могут быть необратимыми. При этом недостаток функции и/или количества указанных клеток приводит к нарушению естественного процесса обновления эпителия и классифицируется как синдром лимбальной недостаточности (СЛН). При СЛН разрушается физиологический барьер с конъюнктивой, что приводит к миграции фибро-вазкулярной ткани на поверхность стромы роговицы и вызывает выраженное стойкое снижение остроты зрения [5].

При прогрессировании СЛН приводит к развитию точечной эпителиопатии и нередко к появлению стойкого эпителиального дефекта, что значительно повышает риски изъязвления и перфорации роговицы [6]. При одностороннем поражении, в случае если парный глаз здоров, возможности социальной адаптации у такого пациента не считаются ограниченными. Однако в зависимости от выраженности симптомов качество жизни может существенно снижаться. При аниридии, синдроме Стивенса–Джонсона, ожогах роговицы обоих глаз развивается двусторонний СЛН, что приводит к выраженному снижению остроты зрения на оба глаза, и как следствие, инвалидности. За счет поверхностной и/или глубокой неоваскуляри-

зации кератопластика у любого пациента с СЛН относится к типу высокого риска в связи с неудовлетворительным прогнозом прозрачного приживления [7]. Согласно J.S. Friedenwald [8], СЛН рассматривается как пусковой механизм поверхностной неоваскуляризации роговицы. Следовательно, реконструкция эпителия при этом синдроме является патофизиологически обоснованной и оправданной процедурой.

В настоящее время единого подхода к лечению СЛН не выработано. Многие группы исследователей предлагают различные техники и оперативные приемы в зависимости от распространенности процесса (объем поражения лимбальной зоны роговицы по ее окружности), вовлеченности одного или обоих глаз, а также уровня слезопродукции [9, 10]. В ряде клинических работ при двустороннем СЛН изучалась эффективность хирургических методов аллогенной трансплантации лимба роговицы от донора-трупца [11] или от живого донора-родственника [12]. Однако протокол фармакологического сопровождения данной операции представляет собой длительную системную иммуносупрессию [13]. Для решения данной проблемы рядом научных групп предлагается использовать клеточную терапию на основе аутологичной культуры эпителия полости рта [14]. Культуру клеток для пересадки получают в условиях лаборатории из биоптата слизистой полости рта [15]. В первых работах по данной теме было предложено использовать аутологичный культивированный буккальный эпителий [16, 17]. Рациональность выбора данного типа клеток была обусловлена его морфологическими свойствами, схожими с передним эпителием роговицы [18]. Он является неороговевающим многослойным плоским и находится в контакте с воздухом. По данным литературы, успешная реэпителизация роговицы на основе этих клеток наблюдалась в 72% случаев, при сроках наблюдения от 1 до 7,5 года. [14]. Барьер между роговичным и конъюнктивальным эпителием восстанавливался, наблюдался регресс хронически протекающего воспаления, а острота зрения увеличивалась у 68% пациентов. В работе Y. Satake et al. было показано, что приживление такого трансплантата эпителия, согласно анализу по Каплану–Майеру, относительно стабильное во времени и составляет 64,8% в первый год, 59,0% – на второй и 53,1% – на третий [19]. A. Baradaran-Rafii et al. [20] после трансплантации аутологичных культивированных клеток буккального эпителия проводили сквозную кератопластику с оптической

целью. Согласно анализу по Каплану–Майеру, было отмечено, что роговичный трансплантат сохраняет прозрачность в 92,9% случаев после первого года наблюдений и в 69,2% на сроке 3,3 года.

Таким образом, исходя из результатов клинических исследований, аутологичный культивированный эпителий полости рта может рассматриваться как основной способ восстановления эпителия роговицы при двустороннем СЛН, а также как альтернативный вариант лечения при одностороннем СЛН. Перспектива эпителизации *de novo* при тяжелых заболеваниях роговицы путем трансплантации аутологичной культуры эпителия полости рта обуславливает повышенный интерес к данной теме во всем мире.

Цель: проанализировать литературные данные по экспериментальным методам получения аутологичного культивированного эпителия слизистой полости рта и выявить наиболее актуальные направления развития технологии трансплантации данных клеток.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ ПОЛОСТИ РТА

По эмбриогенезу, эпителиальные ткани полости рта имеют гетерогенное происхождение, что отражается на их строении и физиологических свойствах [21]. На основе данных гистологических исследований с окраской на специфические маркеры в полости рта можно обнаружить участки как ороговевающего, так и неороговевающего многослойного эпителия [22]. А именно эпителий жевательных поверхностей, таких как твердое небо и десна, относят к ороговевающему типу. Эпителий, выстилающий нижнюю поверхность языка, мягкого неба и дна полости рта, а также слизистую губ и щек (буккальный) – к неороговевающему [22]. По данным литературы, буккальный эпителий может содержать участки паракератинизации, а по линии смыкания зубов может быть представлен ороговевающим [23]. Слизистая поверхность губы, напротив, выстлана гистологически более гомогенным неороговевающим эпителием, который имеет меньше стратифицированных слоев [23]. Общеизвестно, что эпителий роговицы является неороговевающим многослойным плоским [24], следовательно, трансплантация культивированных клеток со свойствами ороговевания и/или паракератинизации для его реконструкции неоптимальна.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ ПОЛОСТИ РТА

Одним из ключевых вопросов применения клеточных технологий в клинической практике является стандартизация среды и условий культивирования. Важно отметить, что для применения в клинике рекомендуется использовать культуральные среды без

животных компонентов [25], а добавки для стимуляции роста определенного типа клеток (инсулин, гидрокортизон и другие) должны иметь сертификат GMP (англ., Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) [26]. Также было показано, что в качестве общего митогена в процессе производства клеточного трансплантата может быть использована аутологичная сыворотка пациента [27].

Среди культуральных сред, использованных в клинике как базовые для получения культуры буккального эпителия, применялись следующие: среда DMEM/F12 (1:1–1:3) содержащая 1,05–1,425 мМ кальция, и среда для роста кератиноцитов с низким содержанием кальция: 0,06–0,07 мМ [28]. Низкое содержание кальция в среде является способом культуральной селекции эпителия за счет морфофункциональной трансформации и элиминации фибробластоподобных клеток [29]. Высокое содержание кальция, в свою очередь, вызывает стратификацию эпителиальных клеток [30] и может снижать общий регенераторный потенциал будущего клеточного препарата.

По данным литературы, наиболее распространенная группа добавок в культуральную среду, используемая для стимуляции роста эпителия полости рта, включает такие факторы, как инсулин, гидрокортизон, человеческий эпидермальный фактор роста (hEGF), трийодтиронин и холерный токсин [31]. По нашим данным, последние два фактора поставляются как реагент для исследований и не имеют сертификата GMP.

Первичная культура клеток эпителия полости рта может быть получена путем культивирования эксплантатов или с помощью обработки ткани ферментами [26]. Первый способ актуален, если биоптат слизистой имеет небольшие (2–4 мм) размеры, а ферментативная обработка может привести к гибели прогениторных клеток эпителия. Недостатком этого способа является медленный рост и потенциальная возможность контаминации культуры фибробластоподобными клетками из подслизистого слоя биоптата. Для более крупных образцов ткани применима техника обработки ферментами, которая осуществляется в два этапа [26]. На первом используется раствор диспазы в среде DMEM (1,8 мМ кальция) для расщепления базальной мембраны. Для этого ткань слизистой помещается в раствор с концентрацией диспазы 2,4 У/мл на 18 часов при +4 °С (холодовой вариант) или при +37 °С на 2 часа (ускоренный вариант). На втором этапе отщепленный эпителий обрабатывается трипсином-версеном (0,25–0,02%) для получения суспензии клеток для посева. По мнению ряда авторов, наиболее оптимальной для посева клеток буккального эпителия является концентрация $4\text{--}5 \times 10^5$ клеток на см^2 [32]. Первичную культуру и ее пассирование проводят в стандартных условиях

под контролем световой фазово-контрастной микроскопии со сменой среды через 1 сутки. Культуру клеток буккального эпителия отличает высокий пролиферативный потенциал и способность сохранять популяцию при субкультивировании [31].

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ ПОЛОСТИ РТА В КУЛЬТУРЕ И ТКАНИ

Для идентификации клеток эпителия полости рта в культуре наиболее распространена методика иммунофлуоресцентной окраски культивируемых клеток. Одними из важнейших являются маркеры пролиферации, так как позволяют выявлять прогениторные клетки как по общему маркеру делящихся клеток Ki67 [33], так и по более специфичным для эпителия полости рта p75 [33] и p63 [34]. Фенотип клеток подтверждают окраской на характерные для эпителия интегрин $\beta 1$ (базальный эпителий) [35], виментин (промежуточные филаменты) [36], ZO-1 (англ., Zonula occludens-1) (белок плотных межклеточных контактов, тип 1) [33], коннексин-43 (белок щелевых межклеточных контактов) [36]. При окраске на маркеры цитокератинов детектируют ороговевающий (СК 1 и 10) и неороговевающий (СК 4 и 13) эпителий [37, 36]. Для выявления клеток, экспрессирующих маркеры, характерные для лейкоплакии и плоскоклеточной карциномы *in situ*, может быть применено окрашивание на цитокератины 8 и 18 [38]. Дополнительная окраска на маркеры CD 44 и 73 позволяет идентифицировать фибробластоподобные клетки в культуре [28]. Эпителий слизистой полости рта в биоптате может быть рутинно определен на поперечных срезах с помощью окраски парафиновых срезов на гематоксилин-эозин. Для более подробной характеристики эпителия в ткани используется иммуногистохимическая окраска на вышеуказанные маркеры на криосрезах.

МЕТОДЫ СОЗДАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ ПОЛОСТИ РТА

Клеточная терапия в контексте реконструкции поверхности роговицы не может быть осуществлена путем простого закапывания суспензии культивированных клеток. Поэтому для закрепления культивированных клеток и создания плотного контакта трансплантата с роговицей необходимы носители или матриксы [39]. Исходя из свойств роговицы в целом и ее эпителия в частности, следует понимать, что они должны быть прозрачными, простыми при манипуляции как во время культивирования, так и в процессе пересадки. Необходимо, чтобы матрикс поддерживал пролиферацию культивируемых клеток и сохранял их высокую жизнеспособность [31].

В экспериментальных клинических работах для пересадок аутологичного культивированного буккального эпителия использовались амниотическая мембрана (амнион), фибриновый гель, а также технология создания клеточных слоев [31].

Амнион – это плоская мембрана, имитирующая базальную, при культивировании на которой клетки буккального эпителия распространяются горизонтально, формируя плоскостную конструкцию [40]. При его использовании в качестве подложки для роста и переноса культивированных клеток их количество и качество (иммунофенотип) перед трансплантацией оценить чрезвычайно трудно.

Фибриновый клей позволяет заключить клетки в состав объемной тканеинженерной конструкции путем последовательного смешивания суспензии культивированных клеток и компонентов клея [41]. Фибриновый клей, имеющий регистрационное удостоверение в России (Ивисел®, Джонсон & Джонсон), ранее никогда не изучался как носитель клеток эпителия полости рта. В отличие от аналога (Tisseel®, Baxter) данный клей имеет более короткий срок биodeградации за счет отсутствия в его рецептуре антипротеолитического фермента апротинина. Оба клея не являются аутологичными продуктами, хотя и имеют высокий профиль безопасности. Ограничение их широкого применения обусловлено сложностью доставки и хранения, которые осуществляются при температуре ниже -20°C .

Технология получения клеточных слоев была предложена в том числе и для создания клеточного трансплантата буккального эпителия [16]. Для этого использовалась специальная лабораторная посуда, на культуральную поверхность которой нанесен термочувствительный полимер [42]. При переносе из инкубатора ($t + 37^{\circ}\text{C}$) в комнатную температуру ($+20...24^{\circ}\text{C}$) полимер изменяет свои свойства на гидрофобные и позволяет отделять пласт культивированных клеток в виде тонкой пленки без использования ферментов. Полученный клеточный пласт, однако, является непрочным объектом и также требует фиксации к роговице во время пересадки.

Таким образом, на сегодня имеется многообразие методов культивирования эпителия слизистой полости рта и способов получения трансплантата. Вариабельным является практически каждый этап от выбора места биопсии до определения субстрата для культивирования. Для удобства читателей представлена уточняющая характеристика методов (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с инвалидизирующим характером заболеваний, вызывающих синдромом лимбальной недостаточности, в течение многих десятилетий реконструкция частично или полностью утраченного эпителиального покрова роговицы представляет

собой актуальную проблему в офтальмологии. Опубликованные результаты исследований по клеточной терапии на основе аутологичной культуры эпителия полости рта у пациентов с двусторонним СЛН свидетельствуют о ее высокой эффективности. Применение нового метода способствует реэпителизации роговицы, увеличению остроты зрения, редукции основных неспецифических жалоб и повышению качества жизни пациентов, большинство из которых являются инвалидами вследствие роговичной слепоты. Однако в литературе имеются разнообразные и нередко противоречивые данные по методи-

кам выделения и культивирования клеток эпителия полости рта, а также по способам конструирования клеточного трансплантата. Это может быть причиной получения гетерогенных популяций клеток, и как следствие, несопоставимых результатов. Остается открытым вопрос и о том, что определяет лучший результат реэпителизации роговицы – способ трансплантации клеток в зависимости от типа тканеинженерной конструкции или же качество получаемых клеток по соотношению маркеров. Наконец, за счет гетерогенности слизистой полости рта свойства ау-

Таблица

Методические подходы, используемые для получения культуры и трансплантата клеток эпителия полости рта

Methodological approaches used to obtain oral mucosal epithelial cell culture and graft

Методика	Виды	Краткая характеристика
Источник неороговевающего эпителия в полости рта [22, 23]	Слизистая губ и щек Нижняя поверхность языка Мягкое небо Дно полости рта	Наиболее доступным для биопсии являются поверхности слизистой губы и щеки
Способ получения первичной культуры эпителия [26]	Ферменты (диспаза, коллагеназа, трипсин)	Применение энзимов обеспечивает быстрое получение клеток с пониженной жизнеспособностью и, как правило, используется в сочетании с фидерным слоем
	Культивирование эксплантатов	Более медленный выход клеток, сохраняется ниша локальных стволовых клеток и окружающий их матрикс
Субстрат (подложка) для клеток [40–42]	Амниотическая мембрана	Используется в многих протоколах как подложка для культивирования эпителиальных клеток, представляет собой прозрачную мембрану, преимущественно из коллагена IV типа
	Фибриновый гель	Прозрачный гидрогель, получаемый из коммерческого фибринового геля (Tisseel®, Baxter; Evicel®, Jonson & Jonson)
	Без субстрата	Клетки культивируются на поверхности культуральной посуды
	Термочувствительный полимер	При понижении температуры до +20...24 °C становится гидрофобным и отделяет клетки от культуральной поверхности
Фидерный слой [15, 32]	3Т3 мышинные фибробласты	Конфлюентный монослой фибробластов, инактивированный цитостатиком или облучением, обогащает культуральную среду факторами роста
	Без фидерного слоя	Культивирование без данного слоя требует добавления стимуляторов митогенеза клеток эпителия
Культуральная среда [28–30]	«Высокий кальций» ($\geq 1,0$ mM)	Активирует созревание эпителиальных клеток, способствует активной миграции и прикреплению фибробластов
	«Низкий кальций» ($\leq 0,1$ mM)	Удерживает незрелое состояние популяции клеток эпителия, препятствует миграции и прикреплению фибробластов, основа для селективных культуральных сред
Сыворотка [27, 28]	Ксеногенная	Имеется риск передачи известных и неизвестных патогенов, вариативные свойства от партии к партии
	Аутогенная	Исключены недостатки ксеногенной сыворотки, может быть создан запас для хранения в криобанке
Специфические факторы роста эпителия [31]	GMP: инсулин, гидрокортизон, человеческий эпидермальный фактор роста (hEGF)	Указанные три фактора роста производятся в виде продуктов с сертификатом GMP
	Non GMP: трийодтиронин и холерный токсин	Не выпускаются с сертификатом GMP, требуется дополнительное разрешение регулирующих органов

тологического трансплантата эпителиальных клеток могут различаться.

Таким образом, критический анализ научных публикаций по проблеме терапии культивированными клетками эпителия полости рта при синдроме лимбальной недостаточности позволил прийти к заключению о том, что на сегодня существует ряд общих правил и рекомендаций, лежащих в основе данного экспериментального подхода. Но при этом кардинальное различие точек зрения по ряду ключевых вопросов требует дальнейших исследований в данном направлении.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации по программе НИОКРТ, № АААА-А18-118082290065-4.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. www.who.int [Internet]. World Health Organization. Prevention of Blindness and Visual Impairment. Available from: Доступно по ссылке: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index8.html> от 26/02-2019 г.
2. Avadhanam VS, Liu CS. A brief review of Boston type-1 and osteo-odontokeratoprotheses. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99: 878–887. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305359.
3. Либман ЕС, Калеева ЭВ, Рязанов ДП. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмопатологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология*. 2012; 5: 24–26. Libman ES, Kaleeva EV, Ryazanov DP. Kompleksnaya kharakteristika invalidnosti vsledstvie oftal'mopatologii v Rossijskoj Federatsii. *Rossijskaya oftal'mologiya*. 2012; 5: 24–26. [In Russ.].
4. Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal Stem Cells of the Corneal Epithelium. *Surv Ophthalmol*. 2000; 44: 415–425. PMID: 10734241.
5. Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, etiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol*. 2000; 48: 83–92. PMID: 11116520.
6. Lim P, Fuchsluga TA, Jurkunas UV. Limbal stem cell deficiency and corneal neovascularization. *Semin Ophthalmol*. 2009; 24: 139–148. doi: 10.1080/08820530902801478.
7. Roshandel D, Eslani M, Baradaran-Rafii A, Cheung AY, Kurji K, Jabbehdari S et al. Current and emerging therapies for corneal neovascularization. *Ocul Surf*. 2018; 16: 398–414. doi: 10.1016/j.jtos.2018.06.004.
8. Friedenwald JS. Growth pressure and metaplasia of conjunctival and corneal epithelium. *Doc Ophthalmol*. 1951; 5–6: 184–192. PMID: 14896877.
9. Vazirani J, Mariappan I, Ramamurthy S, Fatima S, Basu S, Sangwan VS. Surgical Management of Bilateral Limbal Stem Cell Deficiency. *Ocul Surf*. 2016; 14: 350–364. doi: 10.1016/j.jtos.2016.02.00.
10. Holland EJ. Management of Limbal Stem Cell Deficiency: A Historical Perspective, Past, Present, and Future. *Cornea*. 2015; 34: 9–15. doi: 10.1097/ICO.0000000000000534.
11. Tsai RJ, Tseng SC. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea*. 1994; 13: 389–400. PMID: 7995060.
12. Tsubota K, Toda I, Saito H, Shinozaki N, Shimazaki J. Reconstruction of the corneal epithelium by limbal allograft transplantation for severe ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1486–1496. PMID: 9097796.
13. Holland EJ, Mogilishetty G, Skeens HM, Hair DB, Neff KD, Biber JM et al. Systemic immunosuppression in ocular surface stem cell transplantation: results of a 10-year experience. *Cornea*. 2012; 31: 655–661. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8b0c.
14. Utheim TP. Concise review: transplantation of cultured oral mucosal epithelial cells for treating limbal stem cell deficiency-current status and future perspectives. *Stem Cells*. 2015; 33: 1685–1695. doi: 10.1002/stem.1999.
15. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141: 267–275. doi: 10.1016/j.ajo.2005.09.003.
16. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, Watanabe K, Yamamoto K, Adachi E et al. Corneal reconstruction with tissue engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *New Engl J Med*. 2004; 351: 1187–1196. doi: 10.1056/NEJMoa040455.
17. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 1280–1284. doi: 10.1136/bjo.2003.038497.
18. Squier C., Brogden KA. Human Oral Mucosa: Development, Structure, and Function. John Wiley & Sons, Inc., 2011. – P. 23.
19. Satake Y, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation in treatment of total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1524–1530. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.039.
20. Baradaran-Rafii A, Delfazayebaher S, Aghdami N, Taghiabadi E, Bamdad S, Roshandel D. Midterm outcomes of penetrating keratoplasty after cultivated oral mucosal epithelial transplantation in chemical burn. *Ocul Surf*. 2017; 15: 789–794. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.006.
21. Быков ВЛ. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 391–393. B'ykov VL. Gistologiya i ehmbriional'noe razvitie organov polosti rta cheloveka. M.: GEOTAR-Media, 2014: 391–393. [In Russ.].
22. Squier C, Brogden KA. Human Oral Mucosa: Development, Structure, and Function. John Wiley & Sons, Inc.; 2011, 23.

23. Eroschenko VP. Di Fiore's atlas of histology with functional correlations. – 11th ed. – Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 235–261.
24. Афанасьева ЮИ, Юрина НА. Гистология. М.: Медицина, 2002. 146. Afanasieva YI, Yurina NA. Gistologia. M.: Medicina, 2002. 146.
25. Food and Drug Administration, HHS. Current good tissue practice for human cell, tissue, and cellular and tissue-based product establishments; inspection and enforcement. Final rule. *Fed Regist.* 2004; 69: 68611–68688. PMID: 15562555.
26. Takagi R, Yamato M, Murakami D, Kondo M, Yang J, Ohki T et al. Preparation of keratinocyte culture medium for the clinical applications of regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med.* 2011; 5: 63–73. doi: 10.1002/term.337.
27. Ang LP, Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Yokoi N, et al. Autologous serum derived cultivated oral epithelial transplants for severe ocular surface disease. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 1543–1551. doi: 10.1001/archophth.124.11.1543.
28. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95: 942–946. doi: 10.1136/bjo.2010.188714.
29. Фрешни РЯ. Культура животных клеток. Практическое руководство. М.: Бином 2011. 427. Freshney IR. Animal cell culture : a practical approach. M.: Binom, 2011. 427. [In Russ.].
30. Boyce ST, Ham RG. Calcium-regulated differentiation of normal human epidermal keratinocytes in chemically defined clonal culture and serum-free serial culture. *J Invest Dermatol.* 1983; 81 (1 Suppl): 33s–40s. doi: 10.1111/1523-1747.ep12540422.
31. Utheim TP, Utheim OA, Khan QE, Sehic A. Culture of Oral Mucosal Epithelial Cells for the Purpose of Treating Limbal Stem Cell Deficiency. *J Funct Biomater.* 2016; 7: 123. doi: 10.3390/jfb7010005.
32. Murakami D, Yamato M, Nishida K, Ohki T, Takagi R, Yang J et al. Fabrication of transplantable human oral mucosal epithelial cells-sheets using temperature-responsive culture inserts without feeder layer cells. *J Artif Organs.* 2006; 9: 185–191. doi: 10.1007/s10047-006-0342-3.
33. Nakamura T, Endo K, Kinoshita S. Identification of human oral keratinocytes stem/progenitor cells by neurotrophin receptor p75 and the role of neurotrophin/p75 signaling. *Stem cells.* 2007; 25: 628–638. doi: 10.1634/stemcells.2006-0494.
34. Wang JS, Xie HT, Zhang MC. Characterization of *ex vivo* Expanded Oral Mucosal Epithelium Cells on Acellular Porcine Corneal Stroma for Ocular Surface Reconstruction. *J Ophthalmol.* 2017; 67: 614–617. doi: 10.1155/2017/676171.
35. Calenic B, Ishkitiev N, Yaegaki K, Imai T, Costache M, Tovu M et al. Characterization of oral keratinocyte stem cells and prospects of its differentiation to oral epithelial equivalents. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51: 641–645. PMID: 21103620.
36. Santibanez N. Immuno expression of E-cadherin and Vimentin in Normal Oral Mucosa, Oral Epithelial Dysplasia and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Morphol.* 2017; 35: 596–602. PMID: 26045832.
37. Kasai Y, Sugiyama H, Takagi R, Kondo M, Owaki T, Namiki H et al. Brush biopsy of human oral mucosal epithelial cells as a quality control of the cell source for fabrication of transplantable epithelial cell sheets for regenerative medicine. *Regenerative Therapy.* 2016; 4: 71–77. doi: 10.1016/j.reth.2016.02.008.
38. Nanda KDS, Ranganathan K, Devi U, Joshua E. Increased expression of CK8 and CK18 in leukoplakia, oral submucous fibrosis, and oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemistry study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113: 245–253. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.034.
39. Haagdorens M, Van Acker SI, Van Gerwen V, Ni Dhubhghaill S, Koppen C, Tassignon MJ et al. Limbal Stem Cell Deficiency: Current Treatment Options and Emerging Therapies. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 9798374. doi: 10.1155/2016/9798374.
40. Ma DH, Kuo MT, Tsai YJ, Chen HC, Chen XL, Wang SF et al. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelial cells for severe corneal burn. *Eye.* 2009; 23: 1442–1450. doi: 10.1038/eye.2009.60.
41. Hirayama M, Satake Y, Higa K, Yamaguchi T, Shimazaki J. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelium prepared in fibrin-coated culture dishes. *IOVS.* 2012; 53: 1602–1609. doi: 10.1167/iovs.11-7847.
42. Tang Z, Okano T. Recent development of temperature-responsive surfaces and their application for cell sheet engineering. *Regenerative Biomaterials.* 2014; 1: 91–102. doi: 10.1093/rb/rbu011.

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



ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ АРКАДИЯ ЯНКЕЛЕВИЧА КОРМЕРА

Редакция журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с академиком РАН Сергеем Владимировичем Готье и коллектив ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России сердечно поздравляют с 80-летним юбилеем врача-кардиолога высшей категории, ученого-изобретателя Аркадия Янкелевича Кормера, одного из самых старейших сотрудников НМИЦ ТИО.

Аркадий Янкелевич Кормер родился 6 февраля 1941 года в Москве. В 1967 г. окончил Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело».

После окончания института с 1967-го по 1969 год А.Я. Кормер работал хирургом в торакальном отделении Центрального научно-исследовательского института туберкулеза МЗ СССР.

С 1969 года, с начала становления НИИ трансплантации органов и тканей Академии медицинских наук СССР, Аркадий Янкелевич работает сначала в лаборатории экспериментальной хирургии, затем младшим, старшим и ведущим научным сотрудником в отделении коронарной хирургии и трансплантации сердца и врачом-кардиологом кардиохирургического отделения. В течение 45 лет трудовая деятельность Аркадия Янкелевича была связана с НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова.

Первыми направлениями научных исследований А.Я. Кормера явились вопросы экспериментальной анестезиологии и реанимации при трансплантации сердца у собак. Незаурядные научные способности и смелость мышления позволили ему уже в 1974 году защитить диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Глубокая иммерсионная гипотермия при выключении кровообращения на 40 минут в ортотопической трансплантации сердца у щенков», внесшую весомый вклад в развитие экспериментальной и практической трансплантологии.

В 1991 году А.Я. Кормеру присвоена высшая врачебная категория по специальности «кардиология». Основными направлениями научно-практической работы Аркадия Янкелевича становятся отбор, подготовка, ведение и реабилитация больных с застойной сердечной недостаточностью до и после трансплантации сердца, изучение вопросов вспомогательного кровообращения у кардиологических и кардиохирургических больных при острой сердечной недостаточности.

Как врач-кардиолог Аркадий Янкелевич многим своим пациентам помог вернуть радость полноценной жизни. Как ученый-изобретатель Аркадий Янкелевич работал в области исследований по разработке и внедрению методов ранней диагностики нежелательных событий и лечения пациентов с трансплантированным сердцем, анестезиологических практик, по разработке методов и созданию систем вспомогательного кровообращения.

Свою научную и практическую работу Аркадий Янкелевич успешно сочетал с педагогической деятельностью, передавая знания и накопленный опыт молодому поколению медицинских работников.

Результаты работы А.Я. Кормера нашли отражение в многочисленных научных работах и монографиях, патентах на изобретение.

Его многолетняя плодотворная деятельность отмечена высокими наградами государства, среди которых премия Совета Министров СССР, премия Правительства России в области науки и техники за разработку и внедрение в клиническую практику пересадки сердца. За личный вклад в решение научных проблем, развитие клинической трансплантологии и сердечно-сосудистой хирургии, разработку и внедрение искусственных органов А.Я. Кормеру вручена медаль «Академик В.И. Шумаков». Как для любого врача, главная награда для Аркадия Янкелевича – благодарность больных и их семей.

Сейчас Аркадий Янкелевич находится на заслуженном отдыхе.

Желаем Вам, Аркадий Янкелевич, крепкого здоровья, оптимизма, бодрости духа и благополучия.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате А4 (1 экземпляр, через 1,5 pt интервала, Times New Roman, 12 pt), а также в виде идентичного файла Microsoft Word на электронном носителе (лазерный диск, прикрепленный к электронному письму файл).

Схема построения статьи

1. Титульная страница

Должна быть представлена на русском и английском языках и соответствовать шаблону:

• Название статьи

Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом полностью соответствовать по смыслу русскоязычному названию.

• Авторы статьи

При написании авторов статьи инициалы имени и отчества указываются перед фамилией. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как в заграничном паспорте или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.

• Название учреждения

— Полное официальное название учреждения, город, страна. Наиболее полный список названий учреждений на русском и английском языках можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

— Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения.

• Для корреспонденции

Полностью указать фамилию, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, адрес (с почтовым индексом), телефон, факс, e-mail.

Пример титульной страницы

Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации

О.П. Шевченко^{1,2}, А.В. Аксенова¹, А.А. Улыбышева^{1,3}, Н.П. Можейко¹, Е.А. Никитина¹, В.И. Орлов¹, Е.А. Стаханова¹, А.О. Шевченко^{1,2}

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

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

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

Для корреспонденции

Аксенова Александра Владимировна

Адрес:

Тел.:

E-mail:

Comparative analysis of diagnostic significance of biomarkers' panels in cardiac recipients in the long term period after transplantation

O.P. Shevchenko^{1,2}, A.V. Aksyonova¹, A.A. Ulybysheva^{1,3}, N.P. Mozheiko¹, E.A. Nikitina¹, V.I. Orlov¹, E.A. Stakhanova¹, A.O. Shevchenko^{1,2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

For correspondence

Aksyonova Alexandra Vladimirovna

Address:

Tel.

E-mail:

2. Реферат

К каждой статье должен быть приложен реферат на русском и английском языках. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Реферат должен полностью соответствовать содержанию работы. Англоязычная версия реферата статьи должна по смыслу и структуре соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка. Для перевода реферата не допускается использование электронных программ-переводчиков (например, Google Переводчик) без последующей редакции.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры без предварительного раскрытия.

Реферат **оригинальной статьи** должен содержать следующие разделы:

Цель (*Objective*),

Материалы и методы (*Materials and methods*),

Результаты (*Results*),

Заключение (*Conclusion*).

В реферате следует представить наиболее существенные результаты проведенных исследований.

Нельзя писать: «*Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...*».

Следует писать: «*Чувствительность составила ...% и ...%, $p =$, специфичность соответственно ...% и ...%, $p =$ ».*

3. Ключевые слова

В конце реферата должны быть приведены ключевые слова (*keywords*) на русском и английском языках. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings – MeSH. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

4. Указание о конфликте интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».

Данная информация приводится перед текстом статьи.

5. Текст статьи

Оригинальная статья должна включать следующие разделы:

- Введение
- Материалы и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение
- Список литературы

Обзорная статья должна содержать анализ литературы с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются порядковым номером в квадратных скобках: [1], [2, 5], [14–18] и **в списке литературы представляются по порядку упоминания в тексте независимо от языка ссылки**.

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены или дублированы в единицах СИ.

6. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставленном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на источники располагаются в порядке цитирования и приводятся на языке оригинала.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Если русскоязычный журнал имеет также название на английском языке, оно может быть указано в ссылке после транслитерированного названия. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта) и/или PMID (PubMed), его/их необходимо указать в конце ссылки.

В ссылках на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, вначале приводится русское, а затем английское название. Если статья не имеет английского названия, ссылка приводится вначале на русском языке, а затем в транслитерированном виде, начиная на той же строке. Транслитерацию рекомендуется выполнять на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

В ссылке на неанглоязычные статьи после выходных данных необходимо указать язык публикации и наличие резюме на английском языке, например: [In Russ, English abstract].

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Готьё СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 6–26. [In Russ, English abstract] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*
Трапезникова МФ, Филиппов ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.
3. *Статья из англоязычного журнала*
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.
4. *Англоязычная монография*
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
5. *Русскоязычная монография*
Готье СВ, Константинов БА, Цирульников ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. M.: MIA (2008), 246.
6. *Диссертация (автореферат диссертации)*
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. Orlova OV. Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v progno-

zirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. М., 2009, 84.

7. Ресурс в сети Internet

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Требования к таблицам и иллюстрациям

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Иллюстрации и рисунки должны быть представлены в электронном виде (формат JPEG или TIF с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб. Рисунок должен содержать все авторские обозначения – стрелки, цифры, указатели и пр. Подписи к рисункам должны быть представлены в отдельном файле с расширением *.doc. Сначала дается название, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Названия таблиц, иллюстраций и рисунков, а также объяснения к ним должны быть представлены на русском и английском языках.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова»,
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Articles should contain original information that has not been previously published and is not considered for publication in other editions. Fee for publication of manuscripts will not be charged.

Textual material should be presented in A4 format (1 copy, 1,5 pt spaced, font type Times New Roman, size 12 pt), as well as in Microsoft Word file of the identical content on electronic media (CD, attached to an e-mail file).

Structure of the article

The Title page should include:

- Initials (first name and patronymic) of the authors of the article should be specified before their respective last names.

- Full official name of the institution, city and country.
- If authors from different institutions participated in writing of the manuscript, it is necessary to correlate those with the names of the authors by adding a digital index uppercase after last name, and right before the name of the institution.

Information about the authors

For each author fully specify the last and the first name, patronymic and position in the relevant department/institution.

For correspondence

Fully specify the last and the first name, patronymic of the author, who will be holding correspondence, address (including postal code), telephone, fax number, e-mail.

Abstract

Each article must be accompanied by an abstract. The amount of text for the abstract of the original article should be of no more than 300 words, for a literature review, clinical observation – no more than 200 words. The abstract must fully comply with the content of the work. The abstract should not use abbreviations without prior expansion.

Abstract of *the original article* should contain the following sections: **Objective, Materials and methods, Results, Conclusion**. The abstract should present the most important results of the research.

Do not write: «*A comparative analysis of the sensitivity and specificity was conducted ...*»

Should write: «*The sensitivity was ... % and ...%, p = , specificity, respectively ...% and ...%, p = ».*

Keywords

At the end of the abstract keywords must be given. To select the keywords a thesaurus of U.S. National Library of Medicine should be used – Medical Subject Headings (MeSH) at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Conflict of interest

The author should inform the editor about the factual or potential conflict of interest have included the information about such conflict into the respective section of an article.

If there is no conflict of interest, the author should say so in the form like the following: «Author declares unawareness of the conflict of interest».

This information is supposed to be placed before the article text.

Text of article

Original article should include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- References

Review article should include an analysis of the literature with the presentation of modern sources (mainly in the last 5 years).

Clinical observation should be well illustrated (to reflect the essence of the problem) and include discussion with the use of literature data.

References in the text are indicated by number in square brackets: [1], [2, 5], [14–18] and **in the references section are presented in order of their appearance in the text**. All values given in the article should be expressed or duplicated in **SI** units.

References

The author is solely responsible for the accuracy of the data included in the references section of the article. References to unpublished papers or papers in print works are not allowed.

References are presented on a separate page.

The names of journals can be contracted in accordance with an embodiment of reduction adopted by the specific journal.

If the article quoted has DOI (a digital object identifier) or/and PMID (Pub Med identifier) they must be specified after the description of the article. To compile descriptions in References section NLM bibliographic reference citation standard is used – U.S. National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

Requirements for tables and figures

Tables should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, convenient and simple to read. Table's data must comply with the numbers in the text, but should not duplicate the information therein. Table references in the text are required.

Illustrations and drawings should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6 × 9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension *.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

Articles should be addressed to the Editor at:

Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs
V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs
1, Shchukinskaya ul., Moscow 123182, Russian Federation
E-mail: vestniktranspl@gmail.com



ПАМЯТИ АЛЕКСЕЯ ЛЕОНИДОВИЧА ВАЛОВА (25.06.1962–31.01.2021)

31 января 2021 г. скончался заведующий отделением по пересадке почки Российской детской клинической больницы, доктор медицинских наук, член-корреспондент РИА, врач – детский хирург Алексей Леонидович Валов.

Алексей Леонидович закончил Кубанский медицинский институт имени Красной Армии в 1985 г.

С 01.08.1985 г. проходил интернатуру в Краевой клинической больнице Краснодарского края в должности врача хирургического отделения, а затем врача-интерна отделения по применению аппарата «Искусственная почка».

С 1988-го по 1990 г. проходил военную службу в рядах Советской Армии врачом медицинского пункта, а после военной службы работал хирургом отделения хронического

гемодиализа с краевыми центрами по применению методов сорбционной терапии и гравитационной хирургии крови. С 1991 г. работал хирургом в группе забора донорских органов. В 1991 г. поступил в очную аспирантуру Кубанского медицинского института, в 1994 г. защитил кандидатскую диссертацию.

В 1996 г. Алексей Леонидович был принят на должность врача-хирурга отделения по пересадке почки с гемодиализом и пересадки поджелудочной железы НИИ трансплантологии и искусственных органов, в котором проработал до октября 2000 г.

С 30.10.2000 г. вплоть до 31.01.2021 г. заведовал отделением по пересадке почки Российской детской клинической больницы.

В 2009 г. Алексей Леонидович защитил докторскую диссертацию по теме: «Фазово-интерференционная микроскопия и компьютерная морфоцитометрия в дифференциальной диагностике дисфункций почечного аллотрансплантата и оценке эффективности противокризисовой терапии», им было опубликовано более 60 научных статей, посвященных проблемам детской трансплантации, трансплантационной иммунологии.

Алексей Леонидович – один из опытнейших специалистов в стране в области трансплантологии, много сделавший для детей с заболеваниями почек.

За годы его руководства отделением выполнено более 600 пересадок почки. Более 600 пациентов обрели возможность расти и взрослеть, получили шанс на полноценную жизнь. Алексей Леонидович всего себя посвятил борьбе со смертью, спасал жизни детей, для которых трансплантация почки – единственная и последняя надежда. Он всегда будет для нас примером милосердия, мудрости и безграничной преданности своей профессии.

Алексей Леонидович был человеком широкой эрудиции и разносторонних интересов.

Мы запоем Алексея Леонидовича как выдержанного и очень заботливого руководителя, который всегда приходил на помощь своим сотрудникам. Память о нем останется в сердцах его коллег и пациентов.

Коллектив Российской детской клинической больницы, отделение по пересадке почки и отделение диализа выражают глубокие соболезнования родным и близким Алексея Леонидовича в связи с его ранним уходом из жизни.

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел. 8 (499) 193-87-62

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

На базе клинических отделений Центра организовано проведение циклов повышения квалификации продолжительностью 72 и 144 часа по следующим дополнительным профессиональным программам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту.
E-mail: dim_vel@mail.ru*

Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, новый корпус, 9-й этаж, ученый секретарь – к. м. н. Великий Дмитрий Алексеевич).

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 2.04.21.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД № 06059 от 16.10.01 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514,

тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30

E-mail: triadatver@yandex.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».

170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.

Заказ 3228